

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

Int. Cl.:

C 07 c, 101/36

C 07 c, 93/12

A 61 k, 27/00

Serial No. 10/674,684  
Docket No. 554792000401

52

Deutsche Kl.:

12 o, 25

30 h, 2/36

10

11

21

22

43

# Offenlegungsschrift 2 259 260

Aktenzeichen: P 22 59 260.5

Anmeldetag: 4. Dezember 1972

Offenlegungstag: 6. Juni 1974

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung: Neue Amine

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Merck Patent GmbH, 6100 Darmstadt

Vertreter gem. § 16 PatG: —

72

Als Erfinder benannt: Orth, Dieter, Dipl.-Chem. Dr.; Cimbollek, Gerhard, Dr.;  
Baumgarth, Manfred, Dr.; 6100 Darmstadt; Krämer, Josef, Dr.,  
6101 Seeheim; Radunz, Hans, Dr., 6101 Traisa; Harting, Jürgen, Dr.,  
6100 Darmstadt

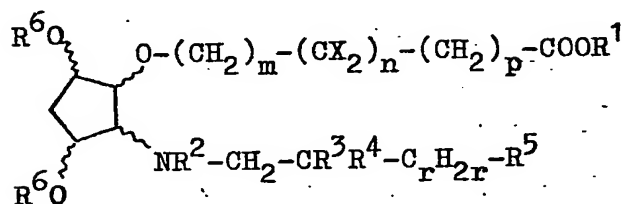
BEST AVAILABLE COPY

DT 2 259 260

2259260

N e u e   A m i n e

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen der allgemeinen  
Formel I



worin

- $R^1$  H, oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Cl, Br oder J substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl oder Aryl mit jeweils bis zu 12 C-Atomen,
- $R^2$  und  $R^6$  gleich oder ungleich sind, und H, Alkyl mit bis zu 4 C-Atomen, Benzyl oder Acyl mit bis zu 7 C-Atomen bedeuten,
- $R^3$  H, OH, Alkoxy mit bis zu 4 C-Atomen, Acyloxy mit bis zu 7 C-Atomen oder gemeinsam mit  $R^4$  auch =O,
- $R^4$  H, Alkyl mit bis zu 5 C-Atomen oder gemeinsam mit  $R^3$  auch =O,
- $R^5$  H,  $CF_3$ , tert.-Butyl oder gegebenenfalls 1 - 3 mal durch Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 C-Atomen, F, Cl,  $CF_3$ ,  $NO_2$  oder OH substituiertes Phenyl,
- X F, Cl oder Br,

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 5,  
n 0, 1 oder 2,  
p eine ganze Zahl zwischen 1 oder 5  
und  
r eine ganze Zahl zwischen 0 und 7  
sind,

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I bei guter Verträglichkeit neben einer blutdrucksenkenden bzw. blutdrucksteigernden auch prostaglandinartige und antiprostaglandinartige Wirkungen besitzen. Die Verbindungen der Formel I können daher als Arzneimittel und auch als Zwischenprodukte zur Herstellung anderer Arzneimittel verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, worin X,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , m, n, p und r die oben angegebene Bedeutung haben.

Ferner sind Gegenstand der Erfindung die Verbindungen der nachstehenden bevorzugten Formeln Ia bis Igi, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch:

Ia  $R^1 = H$   
Ib  $R^2 = H$   
Ic  $R^3 = H$   
Id  $R^4 = H$   
Ie  $R^5 = H$   
If  $R^2 = CH_3$   
Ig  $R^3 = OH$   
Ih  $R^4 = CH_3$   
Ii  $n = 0$   
Ij  $r = 5$   
Ik  $m = n = 0$   
Il  $m = n = 0, p = 1$

BAD ORIGINAL

Im	$m = n = 0, p = 5$
In	$m = n = 0, p = r = 5$
Io	$R^1 = R^2 = H$
Ip	$R^1 = H, R^2 = CH_3$
Iq	$R^1 = R^3 = H$
Ir	$R^1 = H, R^3 = OH$
Is	$R^1 = R^4 = H$
It	$R^1 = H, R^4 = CH_3$
Iu	$R^1 = R^5 = H$
Iv	$R^1 = H, n = 0$
Iw	$R^2 = R^3 = H$
Ix	$R^2 = H, R^3 = OH$
Iy	$R^2 = R^4 = H$
Iz	$R^2 = H, R^4 = CH_3$
Iaa	$R^2 = R^5 = H$
Iab	$R^2 = H, n = 0$
Iac	$R^2 = CH_3, R^3 = H$
Iad	$R^2 = CH_3, R^3 = OH$
Iae	$R^2 = CH_3, R^4 = H$
Iaf	$R^2 = R^4 = CH_3$
Iag	$R^2 = CH_3, R^5 = H$
Iah	$R^2 = CH_3, n = 0$
Iai	$R^3 = R^4 = H$
Iaj	$R^3 = H, R^4 = CH_3$
Iak	$R^3 = R^5 = H$
Ial	$R^3 = H, n = 0$
Iam	$R^3 = OH, R^4 = H$
Ian	$R^3 = OH, R^4 = CH_3$
Iao	$R^3 = OH, R^5 = H$
Iap	$R^3 = OH, n = 0$
Iaq	$R^4 = R^5 = H$
Iar	$R^4 = H, n = 0$
Ias	$R^4 = CH_3, R^5 = H$
Iat	$R^4 = CH_3, n = 0$
Iau	$R^1 = R^2 = H, R^3 = OH$
Iav	$R^1 = R^3 = H, R^2 = CH_3$
Iaw	$R^1 = H, R^2 = CH_3, R^3 = OH$
Iax	$R^1 = R^2 = R^4 = H$
Iay	$R^1 = R^2 = H, R^4 = CH_3$



Iaz	$R^1 = R^4 = H, R^2 = CH_3$
Iba	$R^1 = H, R^2 = R^4 = CH_3$
Ibb	$R^1 = R^2 = R^5 = H$
Ibc	$R^1 = R^5 = H, R^2 = CH_3$
Ibd	$R^1 = R^3 = R^4 = H$
Ibe	$R^1 = R^3 = H, R^4 = CH_3$
Ibf	$R^1 = R^4 = H, R^3 = OH$
Ibg	$R^1 = H, R^3 = OH, R^4 = CH_3$
Ibh	$R^1 = R^3 = R^5 = H$
Ibi	$R^1 = R^5 = H, R^3 = OH$
Ibj	$R^1 = R^4 = R^5 = H$
Ibk	$R^1 = R^5 = H, R^4 = CH_3$
Ibl	$R^2 = R^3 = R^4 = H$
Ibm	$R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H, m = n = 0$
Ibn	$R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H, m = n = 0, r = 1$
Ibo	$R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H, m = n = 0, r = 5$
Ibp	$R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H, R^5 = \text{Phenyl}, m = n = 0, r = 1$
Ibq	$R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H, R^5 = \text{Phenyl}, m = n = 0, r = 5$
Ibr	$R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H, R^5 = CF_3, m = n = 0, r = 1$
Ibs	$R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H, R^5 = CF_3, m = n = 0, r = 4$
Ibt	$R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H, R^5 = \text{tert.-Butyl}, m = n = 0, r = 1$
Ibu	$R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H, R^5 = \text{tert.-Butyl}, m = n = 0, r = 3$
Ibv	$R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = H, R^4 = CH_3, m = n = 0, r = 1$
Ibw	$R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = H, R^4 = CH_3, m = n = 0, r = 5$
Ibx	$R^1 = R^2 = R^3 = H, R^4 = CH_3, R^5 = \text{Phenyl}, m = n = 0, r = 1$
Iby	$R^1 = R^2 = R^3 = H, R^4 = CH_3, R^5 = \text{Phenyl}, m = n = 0, r = 5$
Ibz	$R^1 = R^2 = R^3 = H, R^4 = CH_3, R^5 = CF_3, m = n = 0, r = 1$
Ica	$R^1 = R^2 = R^3 = H, R^4 = CH_3, R^5 = CF_3, m = n = 0, r = 4$
Icb	$R^1 = R^2 = R^3 = H, R^4 = CH_3, R^5 = \text{tert.-Butyl}, m = n = 0, r = 1$
Icc	$R^1 = R^2 = R^3 = H, R^4 = CH_3, R^5 = \text{tert.-Butyl}, m = n = 0, r = 3$
Icd	$R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = H, R^4 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen}, m = n = 0, r = 1$
Ice	$R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = H, R^4 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen}, m = n = 0, r = 5$
Icf	$R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = H, R^3 = OH, m = n = 0, r = 1$
Icg	$R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = H, R^3 = OH, m = n = 0, r = 5$
Ich	$R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = OH, R^5 = \text{Phenyl}, m = n = 0, r = 1$
Ici	$R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = OH, R^5 = \text{Phenyl}, m = n = 0, r = 5$
Icj	$R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = OH, R^5 = CF_3, m = n = 0, r = 1$

Ick	$R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = OH, R^5 = CF_3, m = n = 0, r = 4$
Icl	$R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = OH, R^5 = \text{tert.-Butyl},$ $m = n = 0, r = 1$
Icm	$R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = OH, R^5 = \text{tert.-Butyl},$ $m = n = 0, r = 3$
Icn	$R^1 = R^2 = R^5 = H, R^3 = OH, R^4 = CH_3, m = n = 0, r = 1$
Ico	$R^1 = R^2 = R^5 = H, R^3 = OH, R^4 = CH_3, m = n = 0, r = 5$
Icp	$R^1 = R^2 = H, R^3 = OH, R^4 = CH_3, R^5 = \text{Phenyl},$ $m = n = 0, r = 1$
Icq	$R^1 = R^2 = H, R^3 = OH, R^4 = CH_3, R^5 = \text{Phenyl},$ $m = n = 0, r = 5$
Icr	$R^1 = R^2 = H, R^3 = OH, R^4 = CH_3, R^5 = CF_3, m = n = 0, r = 1$
Ics	$R^1 = R^2 = H, R^3 = OH, R^4 = CH_3, R^5 = CF_3, m = n = 0, r = 4$
Ict	$R^1 = R^2 = H, R^3 = OH, R^4 = CH_3, R^5 = \text{tert.-Butyl},$ $m = n = 0, r = 1$
Icu	$R^1 = R^2 = H, R^3 = OH, R^4 = CH_3, R^5 = \text{tert.-Butyl},$ $m = n = 0, r = 3$
Icv	$R^1 = R^2 = R^5 = H, R^3 = OH, R^4 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen},$ $m = n = 0, r = 1$
Icw	$R^1 = R^2 = R^5 = H, R^3 = OH, R^4 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen},$ $m = n = 0, r = 5$
Icx	$R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = H, R^3 = OCH_3, m = n = 0, r = 1$
Icy	$R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = H, R^3 = OCH_3, m = n = 0, r = 5$
Icz	$R^1 = R^2 = R^5 = H, R^3 = OCH_3, R^4 = CH_3, m = n = 0, r = 1$
Ida	$R^1 = R^2 = R^5 = H, R^3 = OCH_3, R^4 = CH_3, m = n = 0, r = 5$
Idb	$R^1 = R^2 = R^5 = H, R^3 = OCH_3, R^4 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen},$ $m = n = 0, r = 1$
Idc	$R^1 = R^2 = R^5 = H, R^3 = OCH_3, R^4 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen},$ $m = n = 0, r = 5$
Idd	$R^1 = R^4 = R^5 = H, R^2 = \text{Acetyl}, R^3 = \text{Acetoxy}, m = n = 0, r = 1$
Ide	$R^1 = R^4 = R^5 = H, R^2 = \text{Acetyl}, R^3 = \text{Acetoxy}, m = n = 0, r = 5$
Idf	$R^1 = R^5 = H, R^2 = \text{Acetyl}, R^3 = \text{Acetoxy}, R^4 = CH_3,$ $m = n = 0, r = 1$
Idg	$R^1 = R^5 = H, R^2 = \text{Acetyl}, R^3 = \text{Acetoxy}, R^4 = CH_3,$ $m = n = 0, r = 5$
Idh	$R^1 = R^5 = H, R^2 = \text{Acetyl}, R^3 = \text{Acetoxy}, R^4 = \text{Alkyl mit}$ $2 - 4 \text{ C-Atomen}, m = n = 0, r = 1$
Idi	$R^1 = R^5 = H, R^2 = \text{Acetyl}, R^3 = \text{Acetoxy}, R^4 = \text{Alkyl mit}$ $2 - 4 \text{ C-Atomen}, m = n = 0, r = 5$
Idj	$R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = H, R^2 = CH_3, m = n = 0, r = 1$
Idk	$R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = H, R^2 = CH_3, m = n = 0, r = 5$
Idl	$R^1 = R^3 = R^4 = H, R^2 = CH_3, R^5 = \text{Phenyl}, m = n = 0, r = 1$

BAD ORIGINAL

409823/1086

Idm	$R^1 = R^3 = R^4 = H, R^2 = CH_3, R^5 = Phenyl, m = n = 0, r = 5$
Idn	$R^1 = R^3 = R^4 = H, R^2 = CH_3, R^5 = CF_3, m = n = 0, r = 1$
Ido	$R^1 = R^3 = R^4 = H, R^2 = CH_3, R^5 = CF_3, m = n = 0, r = 4$
Idp	$R^1 = R^3 = R^4 = H, R^2 = CH_3, R^5 = tert. Butyl, m = n = 0, r = 1$
Idq	$R^1 = R^3 = R^4 = H, R^2 = CH_3, R^5 = tert.-Butyl, m = n = 0, r = 3$
Idr	$R^1 = R^4 = R^5 = H, R^2 = CH_3, R^3 = OH, m = n = 0, r = 1$
Ids	$R^1 = R^4 = R^5 = H, R^2 = CH_3, R^3 = OH, m = n = 0, r = 5$
Idt	$R^1 = R^4 = H, R^2 = CH_3, R^3 = OH, R^5 = Phenyl, m = n = 0, r = 1$
Idu	$R^1 = R^4 = H, R^2 = CH_3, R^3 = OH, R^5 = Phenyl, m = n = 0, r = 5$
Idv	$R^1 = R^4 = H, R^2 = CH_3, R^3 = OH, R^5 = CF_3, m = n = 0, r = 1$
Idw	$R^1 = R^4 = H, R^2 = CH_3, R^3 = OH, R^5 = CF_3, m = n = 0, r = 4$
Idx	$R^1 = R^4 = H, R^2 = CH_3, R^3 = OH, R^5 = tert.-Butyl, m = n = 0, r = 1$
Idy	$R^1 = R^4 = H, R^2 = CH_3, R^3 = OH, R^5 = tert.-Butyl, m = n = 0, r = 3$
Idz	$R^1 = R^3 = R^5 = H, R^2 = R^4 = CH_3, m = n = 0, r = 1$
Iea	$R^1 = R^3 = R^5 = H, R^2 = R^4 = CH_3, m = n = 0, r = 5$
Ieb	$R^1 = R^3 = H, R^2 = R^4 = CH_3, R^5 = Phenyl, m = n = 0, r = 1$
Iec	$R^1 = R^3 = H, R^2 = R^4 = CH_3, R^5 = Phenyl, m = n = 0, r = 5$
Ied	$R^1 = R^3 = H, R^2 = R^4 = CH_3, R^5 = CF_3, m = n = 0, r = 1$
Iee	$R^1 = R^3 = H, R^2 = R^4 = CH_3, R^5 = CF_3, m = n = 0, r = 4$
Ief	$R^1 = R^3 = H, R^2 = R^4 = CH_3, R^5 = tert.-Butyl, m = n = 0, r = 1$
Ieg	$R^1 = R^3 = H, R^2 = R^4 = CH_3, R^5 = tert.-Butyl, m = n = 0, r = 3$
Ieh	$R^1 = R^5 = H, R^2 = R^4 = CH_3, R^3 = OH, m = n = 0, r = 1$
Iei	$R^1 = R^5 = H, R^2 = R^4 = CH_3, R^3 = OH, m = n = 0, r = 5$
Iej	$R^1 = R^5 = H, R^2 = CH_3, R^3 = OH, R^4 = Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen, m = n = 0, r = 1$
Iek	$R^1 = R^5 = H, R^2 = CH_3, R^3 = OH, R^4 = Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen, m = n = 0, r = 5$
Iel	$R^1 = R^4 = R^5 = H, R^2 = CH_3, R^3 = OCH_3, m = n = 0, r = 1$
Iem	$R^1 = R^4 = R^5 = H, R^2 = CH_3, R^3 = OCH_3, m = n = 0, r = 5$
Ien	$R^1 = R^4 = R^5 = H, R^2 = CH_3, R^3 = Acetoxy, m = n = 0, r = 1$
Ieo	$R^1 = R^4 = R^5 = H, R^2 = CH_3, R^3 = Acetoxy, m = n = 0, r = 5$
Iep	$R^1 = R^5 = H, R^2 = R^4 = CH_3, R^3 = OCH_3, m = n = 0, r = 1$
Ieq	$R^1 = R^5 = H, R^2 = R^4 = CH_3, R^3 = OCH_3, m = n = 0, r = 5$

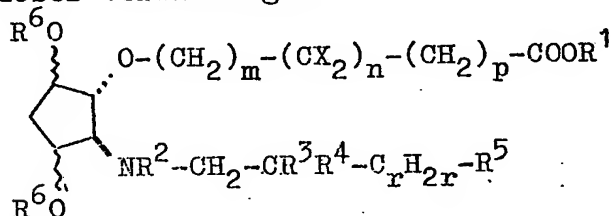
- Ier  $R^1 = R^5 = H, R^2 = R^4 = CH_3, R^3 = \text{Acetoxy}, m = n = 0, r = 1$   
 Ies  $R^1 = R^5 = H, R^2 = R^4 = CH_3, R^3 = \text{Acetoxy}, m = n = 0, r = 5$   
 Iet  $R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = H, R^2 = \text{Acetyl}, m = n = 0, r = 1$   
 Ieu  $R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = H, R^2 = \text{Acetyl}, m = n = 0, r = 5$   
 Iev  $R^1 = R^3 = R^4 = H, R^2 = \text{Acetyl}, R^5 = \text{Phenyl}, m = n = 0, r = 1$   
 Iew  $R^1 = R^3 = R^4 = H, R^2 = \text{Acetyl}, R^5 = \text{Phenyl}, m = n = 0, r = 5$   
 Iex  $R^1 = R^3 = R^4 = H, R^2 = \text{Acetyl}, R^5 = CF_3, m = n = 0, r = 1$   
 Iey  $R^1 = R^3 = R^4 = H, R^2 = \text{Acetyl}, R^5 = CF_3, m = n = 0, r = 4$   
 Iez  $R^1 = R^3 = R^4 = H, R^2 = \text{Acetyl}, R^5 = \text{tert.-Butyl},$   
 $m = n = 0, r = 1$   
 Ifa  $R^1 = R^3 = R^4 = H, R^2 = \text{Acetyl}, R^5 = \text{tert.-Butyl},$   
 $m = n = 0, r = 3$   
 Ifb  $R^1 = R^3 = R^5 = H, R^2 = \text{Acetyl}, R^4 = CH_3, m = n = 0, r = 1$   
 Ifc  $R^1 = R^3 = R^5 = H, R^2 = \text{Acetyl}, R^4 = CH_3, m = n = 0, r = 5$   
 Ifd  $R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = H, R^2 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen},$   
 $m = n = 0, r = 1$   
 Ife  $R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = H, R^2 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen},$   
 $m = n = 0, r = 5$   
 Iff  $R^1 = R^3 = R^4 = H, R^2 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen},$   
 $R^5 = \text{Phenyl}, m = n = 0, r = 1$   
 Ifg  $R^1 = R^3 = R^4 = H, R^2 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen},$   
 $R^5 = \text{Phenyl}, m = n = 0, r = 5$   
 Ifh  $R^1 = R^3 = R^4 = H, R^2 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen},$   
 $R^5 = CF_3, m = n = 0, r = 1$   
 Ifi  $R^1 = R^3 = R^4 = H, R^2 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen},$   
 $R^5 = CF_3, m = n = 0, r = 4$   
 Ifj  $R^1 = R^3 = R^4 = H, R^2 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen},$   
 $R^5 = \text{tert.-Butyl}, m = n = 0, r = 1$   
 Ifk  $R^1 = R^3 = R^4 = H, R^2 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen},$   
 $R^5 = \text{tert.-Butyl}, m = n = 0, r = 3$   
 Ifl  $R^1 = R^4 = R^5 = H, R^2 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen},$   
 $R^3 = OH, m = n = 0, r = 1$   
 Ifm  $R^1 = R^4 = R^5 = H, R^2 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen},$   
 $R^3 = OH, m = n = 0, r = 5$   
 Ifn  $R^1 = R^4 = H, R^2 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen}, R^3 = OH,$   
 $R^5 = \text{Phenyl}, m = n = 0, r = 1$   
 Ifo  $R^1 = R^4 = H, R^2 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen}, R^3 = OH,$   
 $R^5 = \text{Phenyl}, m = n = 0, r = 5$   
 Ifp  $R^1 = R^4 = H, R^2 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen}, R^3 = OH,$   
 $R^5 = CF_3, m = n = 0, r = 1$   
 Ifq  $R^1 = R^4 = H, R^2 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen}, R^3 = OH,$   
 $R^5 = CF_3, m = n = 0, r = 4$   
 Ifr  $R^1 = R^4 = H, R^2 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen}, R^3 = OH,$   
 $R^5 = \text{tert.-Butyl}, m = n = 0, r = 1$

- Ifs  $R^1 = R^4 = H$ ,  $R^2 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen}$ ,  $R^3 = OH$ ,  
 $R^5 = \text{tert.-Butyl}$ ,  $m = n = 0$ ,  $r = 3$
- Ift  $R^1 = R^4 = R^5 = H$ ,  $R^2 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen}$ ,  $R^3 = OCH_3$ ,  
 $m = n = 0$ ,  $r = 1$
- Ifu  $R^1 = R^4 = R^5 = H$ ,  $R^2 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen}$ ,  $R^3 = OCH_3$ ,  
 $m = n = 0$ ,  $r = 5$
- Ifv  $R^1 = R^4 = R^5 = H$ ,  $R^2 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen}$ ,  
 $R^3 = \text{Acetoxy}$ ,  $m = n = 0$ ,  $r = 1$
- Ifw  $R^1 = R^4 = R^5 = H$ ,  $R^2 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen}$ ,  
 $R^3 = \text{Acetoxy}$ ,  $m = n = 0$ ,  $r = 5$
- Ifx  $R^1 = R^5 = H$ ,  $R^2 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen}$ ,  $R^3 = OH$ ,  
 $R^4 = CH_3$ ,  $m = n = 0$ ,  $r = 1$
- Ify  $R^1 = R^5 = H$ ,  $R^2 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen}$ ,  $R^3 = OH$ ,  
 $R^4 = CH_3$ ,  $m = n = 0$ ,  $r = 5$
- Ifz  $R^1 = R^5 = H$ ,  $R^2 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen}$ ,  $R^3 = OCH_3$ ,  
 $R^4 = CH_3$ ,  $m = n = 0$ ,  $r = 1$
- Iga  $R^1 = R^5 = H$ ,  $R^2 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen}$ ,  $R^3 = OCH_3$ ,  
 $R^4 = CH_3$ ,  $m = n = 0$ ,  $r = 5$
- Igb  $R^1 = R^5 = H$ ,  $R^2 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen}$ ,  $R^3 = \text{Acetoxy}$ ,  
 $R^4 = CH_3$ ,  $m = n = 0$ ,  $r = 1$
- Igc  $R^1 = R^5 = H$ ,  $R^2 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen}$ ,  $R^3 = \text{Acetoxy}$ ,  
 $R^4 = CH_3$ ,  $m = n = 0$ ,  $r = 5$
- Igd  $R^1 = R^4 = R^5 = H$ ,  $R^2 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen}$ ,  
 $R^3 = \text{Alkoxy mit 2 - 4 C-Atomen}$ ,  $m = n = 0$ ,  $r = 1$
- Ige  $R^1 = R^4 = R^5 = H$ ,  $R^2 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen}$ ,  
 $R^3 = \text{Alkoxy mit 2 - 4 C-Atomen}$ ,  $m = n = 0$ ,  $r = 5$
- Igf  $R^1 = R^5 = H$ ,  $R^2 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen}$ ,  $R^3 = \text{Alkoxy}$ ,  
mit 2 - 4 C-Atomen,  $R^4 = CH_3$ ,  $m = n = 0$ ,  $r = 1$
- Igg  $R^1 = R^5 = H$ ,  $R^2 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen}$ ,  $R^3 = \text{Alkoxy}$ ,  
mit 2 - 4 C-Atomen,  $R^4 = CH_3$ ,  $m = n = 0$ ,  $r = 5$
- Igh  $R^1 = R^5 = H$ ,  $R^2 = R^4 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen}$ ,  
 $R^3 = \text{Alkoxy mit 2 - 4 C-Atomen}$ ,  $m = n = 0$ ,  $r = 1$
- Igi  $R^1 = R^5 = H$ ,  $R^2 = R^4 = \text{Alkyl mit 2 - 4 C-Atomen}$ ,  
 $R^3 = \text{Alkoxy mit 2 - 4 C-Atomen}$ ,  $m = n = 0$ ,  $r = 5$ .

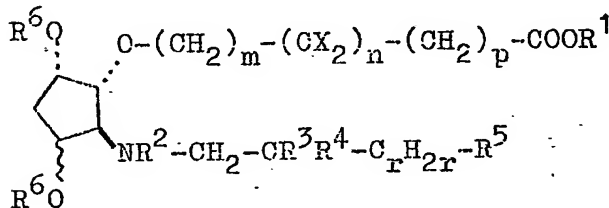
Die Verbindungen der Formel I und damit auch die Verbindungen der Formeln Ia - Igi enthalten vier asymmetrische C-Atome im Fünfring. In den beiden Seitenketten können weitere Asymmetriezentren auftreten.

Die Verbindungen der Formel I und damit auch die Verbindungen der Formeln Ia - Igi können daher in einer Vielzahl stereoisomerer Formen auftreten und liegen in der Regel als Gemische von Racematen vor.

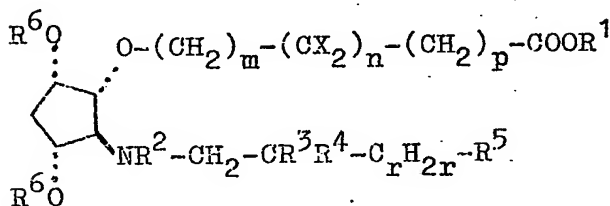
Gegenstand der Erfindung sind auch optisch aktive Verbindungen der Formel I, vorzugsweise der Formeln Ia bis Igi sowie deren Racemate. Besonders bevorzugt sind die optisch aktiven Stereoisomeren der Formeln Igj - Igr, ihre optischen Antipoden und ihre Racemate, sowie die physiologisch unbedenklichen Salze dieser Verbindungen:



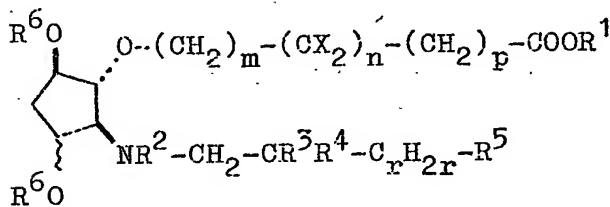
Igj



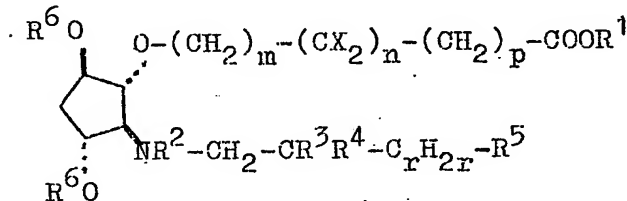
Igk



Igl

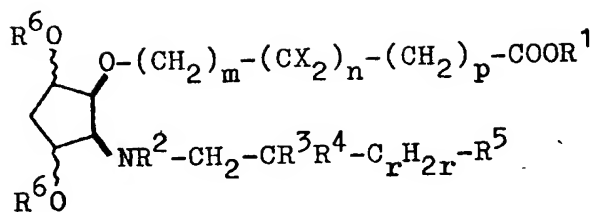


Ign

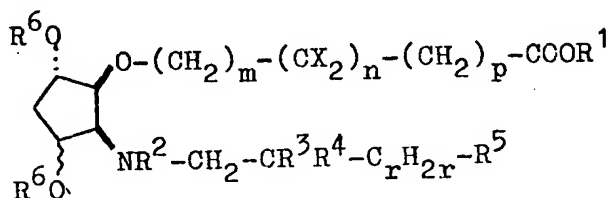


Igm

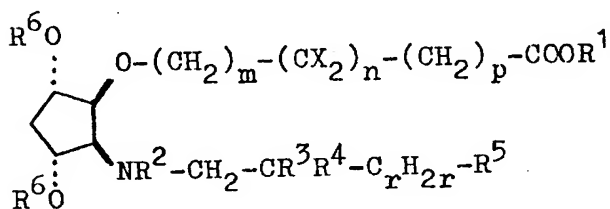
BAD ORIGINAL



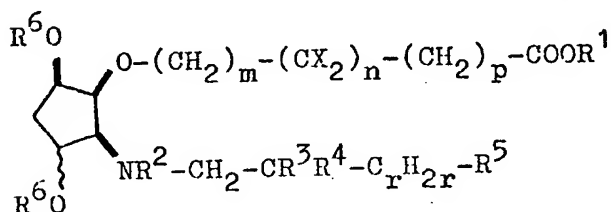
Igo



Igp



Igq



Igr

Insbesondere sind solche Verbindungen bevorzugt, welche die in den Formeln Igj bis Igr dargestellten sterischen Verhältnisse aufweisen und bei denen  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $m$ ,  $n$  und  $r$  die bei den Formeln Ia bis Igi angegebene Bedeutung haben.

BAD ORIGINAL

- 10a -

11-10a

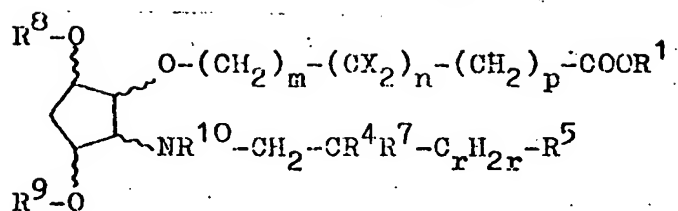
Besonders bevorzugt sind auch Verbindungen der Formeln Ia - Icw, Idt - Idy, Ich - Ick, Ifn - Ifs und Ifx - Ify mit  $R^6 = H$ , und Verbindungen der Formeln Idd - Idi, Ien, Ieo, Ict - Ifc, Ifv und Ifw mit  $R^6 = \text{Acetyl}$ , vornehmlich deren optisch aktive stereoisomere mit den in den Formeln Igi bis Igr dargestellten sterischen Verhältnissen, ihre optischen Antipoden und ihre Racemate, sowie die physiologisch unbedenklichen Salze dieser Verbindungen.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I,

sowie von deren physiologisch unbedenklichen Salzen, bei welchem man eine Verbindung der allgemeinen Formel II,

BAD ORIGINAL





II

worin

$R^7$   $R^3$  oder  $OR^8$

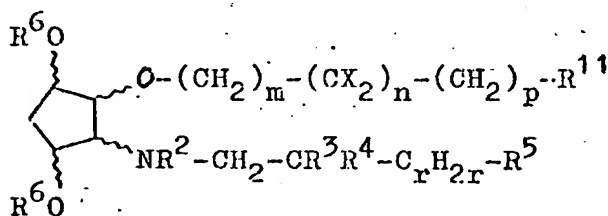
$R^8$  und  $R^9$  gleich oder verschieden sind und je eine mit hydrogenolysierenden oder hydrolysierenden Mitteln abspaltbare Gruppe darstellen, und

$R^{10}$   $R^2$  oder eine mit hydrogenolysierenden oder hydrolysierenden Mitteln abspaltbare Gruppe bedeutet, und

$R^1$ ,  $R^4$ , X, m, n, p und r die oben angegebene Bedeutung haben,

mit einem hydrogenolysierenden oder hydrolysierenden Mittel behandelt,

oder eine Verbindung der Formel III,



III

worin

$R^{11}$  einen in eine  $-COOR^1$ -Gruppe überführbaren Rest bedeutet und

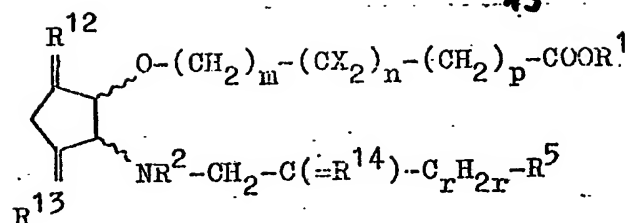
$R^2$  bis  $R^6$ , X, m, n, p und r die oben angegebene Bedeutung haben,

mit einem oxydierenden, einem thermolysierenden oder einem solvolysierenden Mittel behandelt,

oder eine Verbindung der allgemeinen Formel IV,

- 12 -

43



IV

worin

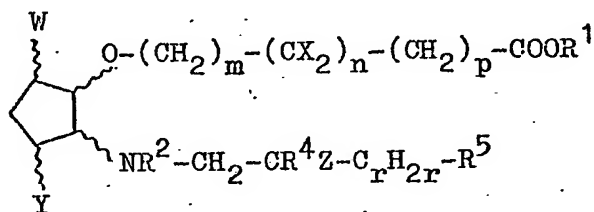
$R^{12}$  und  $R^{13}$  gleich oder ungleich sind und  
 $=O$  oder  $(H, OR^6)$  bedeuten und

$R^{14} =O$  oder  $(R^3, R^4)$  bedeutet und  
 wenigstens ein Rest  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  oder  
 $R^{14} =O$  ist, und

$R^1$  bis  $R^6$  und  $X$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $p$  und  $r$  die oben  
 angegebene Bedeutung haben,

mit einem reduzierenden Mittel umgesetzt,

oder eine Verbindung der allgemeinen Formel V,



V

worin

$W$  und  $Y$  gleich oder ungleich sind und  $OR^6$ ,  
 Hal, Alkylsulfonyloxy mit bis zu  
 4 C-Atomen oder Arylsulfonyloxy  
 mit bis zu 10 C-Atomen bedeuten,  
 und

$Z$   $R^3$  oder Hal, Alkylsulfonyloxy mit bis  
 zu 4 C-Atomen oder Arylsulfonyloxy  
 mit bis zu 10 C-Atomen bedeutet und  
 mindestens einer der Reste  $X$ ,  $Y$  und  
 $Z$  Hal, Alkylsulfonyloxy mit bis zu  
 4 C-Atomen oder Arylsulfonyloxy mit  
 bis zu 10 C-Atomen ist, und

BAD ORIGINAL

409823/1086

14  
- 15 -

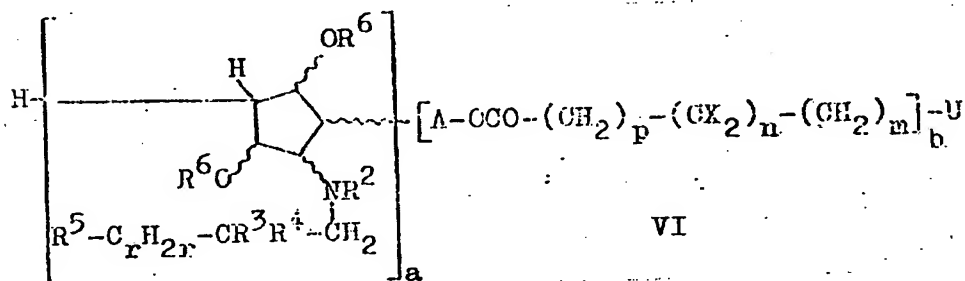
Hal. Cl, Br oder J bedeutet, und

wenigstens ein Rest Y oder W ungleich  $OR^6$  ist,  
wenn Z gleich  $R^3$  ist, und

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , X, m, n, p und r die oben  
angegebene Bedeutung haben,

mit solvolysierenden Mitteln behandelt,

oder eine Verbindung der allgemeinen Formel VI,



worin

A gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch  
Cl, Br oder J substituiertes Alkylen, Cy-  
cloalkylen, Aralkylen oder Arylen mit  
jeweils bis zu 12 C-Atomen oder einen  
Valenzstrich,

U Hal, Alkylsulfonyloxy mit bis zu 4 C-Atomen  
oder Arylsulfonyloxy mit bis zu 10 C-Atomen,

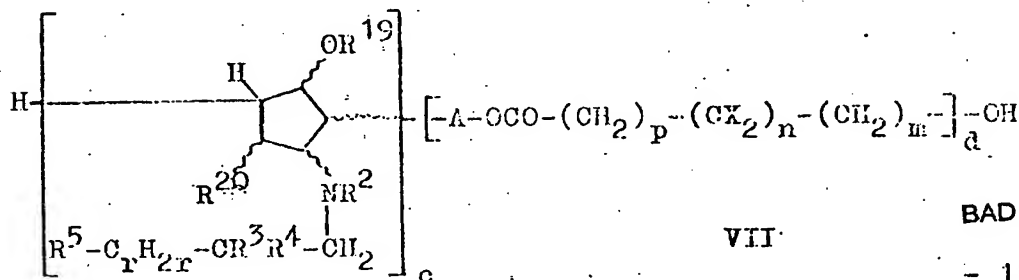
a 0 oder 1 und

b 1 oder 0

bedeuten, und

$R^2$  bis  $R^6$ , X, m, n, p und r die oben angegebene  
Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII,



BAD ORIGINAL

- 14 -

409823/1086



$$(e + f) = (g + f) = (e + g) = 1 \text{ ist,}$$

umsetzt,

und/oder eine erhaltene Verbindung der Formel I durch Behandeln mit veresternden, acylierenden, alkylierenden, hydrogenolysierenden, thermolysierenden oder solvolysierenden Mitteln in eine andere Verbindung der Formel I überführt,

und/oder eine Verbindung, die sonst der Formel I entspricht, in welcher aber noch unerwünschte C-C- oder C-N-Mehrfachverbindungen vorhanden sind, durch Behandeln mit einem reduzierenden Mittel in eine Verbindung der Formel I überführt,

und/oder daß man eine Verbindung der Formel I in ihre Racemate und/oder optischen Antipoden spaltet,

und/oder eine Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in ihre physiologisch unbedenklichen Salze überführt oder durch Behandeln mit einer Base oder Säure aus ihren Salzen in Freiheit setzt.

In den vorstehenden Formeln bedeutet  $R^1$  vorzugsweise neben Wasserstoff einen Alkylrest mit bis zu 12 C-Atomen, welcher auch ein- oder mehrfach durch Cl, Br oder J substituiert sein kann. Vor allem handelt es sich um unsubstituiertes Alkyl mit insbesondere bis zu 6 C-Atomen, z.B. um Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, n-Butyl-, n-Pentyl-, n-Hexyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, sek.-Butyl-, tert.-Butyl-, Isopentyl-, Pent-2-yl-, Pent-3-yl-, tert.-Pentyl-, Neopentyl-, Hex-2-yl-, Hex-3-yl-, oder Isohexylgruppen, aber beispielsweise auch um n-Heptyl-, n-Octyl-, n-Nonyl-, n-Decyl-, n-Undecyl- oder n-Dodecylreste, sowie um Haloalkylreste wie 2-Chloräthyl-, 2-Bromäthyl-, 2-Jodäthyl-, 2,2-Dibromäthyl-, 2,2-Dijodäthyl-, 2,2,2-Trichloräthyl-, 2,2,2-Tribromäthyl- oder 2,2,2-Trijodäthylgruppen.

Beispiele für Cycloalkylgruppen mit bis zu 12 C-Atomen einschließlic, zu denen auch alkylsubstituierte Cycloalkylreste gehören, sind Cyclopropyl-, 2-Methylcyclopropyl-, 2,2-Dimethylcyclopropyl-, 2,3-Diäthylcyclopropyl-, 2-Butylcyclopropyl-,

Cyclobutyl-, 2-Methylcyclobutyl-, 3-Propylcyclobutyl-, 2,3,4-Triäthylcyclobutyl-, Cyclopentyl-, 2,2-Dimethylcyclopentyl-, 3-Pentylcyclopentyl-, 3-tert.-Butylcyclopentyl-, Cyclohexyl-, 4-tert.-Butylcyclohexyl-, 3-Isopropylcyclohexyl-, 2,2-Dimethylcyclohexyl-, Cycloheptyl-, Cyclooctyl-, Cyclononyl-, Cyclodecyl-, Cycloundecyl- und Cyclododecylgruppen.

Beispiele für Aralkylgruppen mit bis zu 12 C-Atomen einschließlich sind Benzyl-, Phenäthyl-, 1-Phenyläthyl-, 2-Phenylpropyl-, 4-Phenylbutyl-, 3-Phenylbutyl-, 2-(1-Naphthyläthyl)- und 1-(2-Naphthylmethyl)-Gruppen.

Handelt es sich bei  $R^1$  um Aryl mit bis zu 12 C-Atomen, so sind unsubstituierte Kohlenwasserstoffreste wie Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl bevorzugt, es kann aber auch ein vorzugsweise durch Halogen und/oder Alkyl mit bis zu 4 C-Atomen substituierter Arylrest sein, beispielsweise p-Chlorphenyl-, m-Chlorphenyl-, o-Chlorphenyl-, 2,4-Dichlorphenyl-, 2,4,6-Trichlorphenyl-, p-Tolyl-, m-Tolyl-, o-Tolyl-, p-Äthylphenyl-, p-tert.-Butylphenyl-, 2,5-Dimethylphenyl-, 4-Chlor-2-methylphenyl- und 2,4-Dichlor-3-methylphenylgruppen.

$R^2$  und  $R^6$  sind gleich oder ungleich und bedeuten neben H Alkyl mit bis zu 4 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Äthyl, Propyl, tert.-Butyl; oder Acyl mit bis zu 7 C-Atomen, wobei sich der Acylrest vorzugsweise von einer gesättigten oder ungesättigten aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatischen, substituierten oder unsubstituierten Carbonsäure oder Sulfonsäure oder auch einer anorganischen Säure ableitet. Bevorzugte Carbonsäuren sind gesättigte Fettsäuren mit 1 - 7, vorzugsweise 1 - 4 C-Atomen, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure oder Isobuttersäure; aber auch Valeriansäure, Isovaleriansäure, Pivalinsäure, Capronsäure, Isocapronsäure, Önanthsäure, Diäthylelessigsäure; ferner ungesättigte Fettsäuren, wie Acrylsäure, Crotonsäure, Acetylen-carbonsäure; alicyclische Carbonsäuren, wie Cyclopropan-carbonsäure oder Cyclohexan-carbonsäure; aromatische Carbonsäuren,

wie Benzoesäure; Dicarbonsäuren, wie Oxal-, Malon-, Bernstein-, Malein-, Glutar-, Dimethylglutar-, Adipin-, Pimelin- oder Acetondicarbonsäure; Hydroxycarbonsäuren, wie Glykolsäure; Halogenfettsäuren, wie Chloressigsäure, Dichloressigsäure, Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure; aber z.B. auch o-, m- oder p-Chlorbenzoesäure; oder heterocyclische Carbonsäuren, wie Nicotinsäure oder Furancarbonsäure.  $R^6$  ist insbesondere auch ein Benzylrest.

Bevorzugte Sulfonsäuren sind Alkylsulfonsäuren mit 1 - 6 C-Atomen, z.B. Methan-, Aethan- oder 2-Hydroxyäthansulfonsäure; oder Arylsulfonsäuren, z.B. Benzol-, p-Toluol- oder p-Bromphenylsulfonsäure. Bevorzugte anorganische Säuren sind Schwefelsäure und Phosphorsäure.

$R^3$  ist neben H und OH auch Alkoxy mit bis zu 4 C-Atomen, beispielsweise Methoxy, Äthoxy, Propyloxy, Isopropyloxy oder tert.-Butyloxy; oder Acyloxy mit bis zu 7 C-Atomen, wobei sich der Acylrest vorzugsweise von einer der bei  $R^2$  angegebenen Säuren ableitet.

$R^4$  ist neben H auch Alkyl mit bis zu 5 C-Atomen, vorzugsweise unverzweigtes Alkyl wie Methyl, Äthyl, Propyl oder Butyl; aber auch Isopropyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl oder Pentyl.

$R^3$  und  $R^4$  können gemeinsam auch = O sein.

$R^5$  bedeutet neben H,  $CF_3$ , tert.-Butyl einen gegebenenfalls 1 - 3 mal durch Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 C-Atomen, Cl,  $CF_3$ ,  $NO_2$  oder OH substituierten Phenylrest, vorzugsweise einen o-, m-, p-Tolyl, 2-Methoxy-, 3-Methoxy-, 4-Methoxy-, 2-Fluor-, 3-Fluor-, 4-Fluor-, 2-Chlor-, 3-Chlor-, 4-Chlor-, 2-Brom-, 3-Brom-, 4-Brom-, 4-Jod-, 3-Trifluormethyl-, 4-Trifluormethyl-, 2-Nitro-, 3-Nitro-, 4-Nitro-, 2-Hydroxy-, 3-Hydroxy-, 4-Hydroxy-, 3,4-Dimethyl-, 3,5-Dimethyl-, 2,3-Dimethyl-, 2,4-Dimethyl-, 2,5-Dimethyl-, 2,4-Diäthyl-, 3,4-Diäthyl-, 2-Methyl-3-äthyl-, 2-Methyl-4-äthyl-, 2-Methyl-3-butyl-, 2-Methyl-4-butyl-, 2-Äthyl-4-butyl-, 4-tert.-Butyl-, 2-Butyl-4-isopropyl-, 3,5-Dimethoxy-, 2-Fluor-5-methoxy-,

2-Chlor-5-methoxy-, 2-Brom-5-methoxy-, 5-Methoxy-2-methyl-, 3-Methoxy-4-methyl-, 4-Brom-2,5-dimethoxy-, 2-Chlor-5-methoxy-4-methyl-, 3,4,5-Trimethoxy-, 2,3,5-Trimethoxy-, 3,5-Diäthoxy-, 3,5-Di-n-propoxy-, 3,5-Di-n-butoxy-, 2-Fluor-5-äthoxy-, 2-Chlor-5-äthoxy-, 2-Brom-5-äthoxy-, 5-Methoxy-2-äthyl-, 5-Methoxy-2-n-propyl-, 5-Methoxy-2-isopropyl-, 5-Methoxy-2-n-butyl-, 5-Methoxy-2-isobutyl-, 5-Methoxy-2-sek.-butyl-, 5-Methoxy-2-tert.-butyl-, 5-Methoxy-2-trifluormethyl-, 3-Fluor-2,5-dimethoxy-, 3-Chlor-2,5-dimethoxy-, 3-Brom-2,5-dimethoxy-, 3-Methyl-2,5-dimethoxy-, 3-Äthyl-2,5-dimethoxy-, 3-n-Propyl-2,5-dimethoxy-, 3-Trifluormethyl-2,5-dimethoxy-, 4-Fluor-2,5-dimethoxy-, 4-Chlor-2,5-dimethoxy-, 4-Methyl-2,5-dimethoxy-, 4-Äthyl-2,5-dimethoxy-, 4-n-Propyl-2,5-dimethoxy-, 2-Fluor-3,5-dimethoxy-, 2-Chlor-3,5-dimethoxy-, 2-Brom-3,5-dimethoxy-, 2-Methyl-3,5-dimethoxy-, 2-Äthyl-3,5-dimethoxy-, 2-n-Propyl-3,5-dimethoxy-, 2-Trifluormethyl-3,5-dimethoxy-phenylrest.

Der Buchstabe m bedeutet 0, 1, 2, 3, 4 oder 5; auch p bedeutet 0, 1, 2, 3, 4 oder 5; n bedeutet 0, 1 oder 2.

Die Summe von  $m + n + p$  ist vorzugsweise 4, 5, 6 oder 7, insbesondere aber 5 oder 6, wobei n bevorzugt 0 ist.

Der Buchstabe r ist 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7; vorzugsweise aber 4, 5, 6 oder 7, und insbesondere 5, vor allem wenn  $R^5 = H$  ist.

$R^8$  und  $R^9$  sind gleich oder verschieden und bedeuten eine mit hydrogenolysierenden oder hydrolysierenden Mitteln abspaltbare Gruppe.

Es handelt sich vorzugsweise um Acylreste mit bis zu 20 C-Atomen, die z.B. von einer gesättigten oder ungesättigten aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatischen, substituierten oder unsubstituierten Carbonsäure oder Sulfonsäure oder auch einer anorganischen Säure abstammen. Bevorzugte Carbonsäuren sind Fettsäuren mit 1 - 18, insbesondere 1 - 6 C-Atomen, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Isobuttersäure, Valeriansäure, Isovaleriansäure, Capronsäure, Isocapronsäure,

BAD ORIGINAL

409823/1086



Önanthensäure, Caprylsäure, Pelargonsäure, Caprinsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, ferner Crotonsäure, Ölsäure, Cyclohexancarbonsäure, Cyclohexylessig- und propionsäure, Benzoessäure, Phenylessig- und -propionsäure, Dicarbonsäuren wie Oxal-, Malon-, Bernstein-, Malein-, Glutar-, Dimethylglutar-, Adipin-, Pimelin-, Acetondicarbon-, Phthal-, Tetrahydrophthal-, Hexahydrophthal- oder Diglykolsäure, Hydroxycarbonsäuren wie Glykolsäure, Halogenfettsäuren wie Chloressigsäure, Dichloressigsäure, Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure.

Bevorzugte Sulfonsäuren sind solche, die von Alkylsulfonsäuren mit 1 - 6 C-Atomen abgeleitet sind, z.B. Methan- oder Äthansulfonsäure, und Arylsulfonsäuren mit 6 - 10 C-Atomen, z.B. Benzol-, p-Toluol-, 1- und 2-Naphthalinsulfonsäure. Bevorzugte anorganische Säuren sind Schwefelsäure und Phosphorsäure.

$R^8$  und  $R^9$  können weiterhin z.B. bedeuten: Aralkyl mit vorzugsweise 7 - 19 C-Atomen, wie Benzyl, p-Methylbenzyl, 1- und 2-Phenyläthyl, Diphenylmethyl, Triphenylmethyl, oder 1- oder 2-Naphthylmethyl, Alkyl mit vorzugsweise bis zu 6 C-Atomen, insbesondere tert.-Butyl; Tetrahydropyran-yl; oder Trialkylsilyl, vorzugsweise Trimethylsilyl.

$R^7$  ist entweder einer der bei  $R^3$  angegebenen Reste oder eine funktionell abgewandelte OH-Gruppe, vorzugsweise eine z.B. mit einer gesättigten oder ungesättigten aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatischen, substituierten oder unsubstituierten Carbonsäure oder Sulfonsäure oder auch einer anorganischen Säure veresterten OH-Gruppe. Bevorzugte Säuren sind die bei  $R^8$  bzw.  $R^9$  genannten.

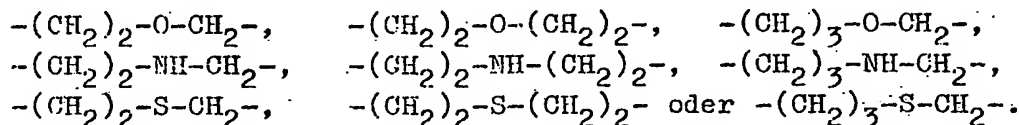
Funktionell abgewandeltes OH kann weiterhin eine verätherte OH-Gruppe bedeuten, z.B. Aralkoxy mit vorzugsweise 7 - 19 C-Atomen, wie Benzyloxy, p-Methylbenzyloxy, 1- und 2-Phenyläthoxy, Diphenylmethoxy, Triphenylmethoxy, oder 1- oder 2-Naphthylmethoxy; Alkoxy mit vorzugsweise bis zu 6 C-Atomen, insbesondere tert.-Butoxy; Tetrahydropyran-yl-oxo; oder Trialkylsilyloxy, vorzugsweise Trimethylsilyloxy.

BAD ORIGINAL

409823/1086

$R^{10}$  ist entweder  $R^2$  oder eine mit hydrogenolysierenden oder hydrolysierenden Mitteln abspaltbare Gruppe, es kann daher vorzugsweise einer der bei  $R^8$  genannten Reste, insbesondere aber auch die Carbobenzoxy- oder die tert.-Butoxycarbonylgruppe bedenten.

$R^{11}$  ist ein in eine  $COOR^1$ -Gruppe überführbarer, vorzugsweise oxidierbarer, thermolysierbarer, carboxylierbarer oder solvolysierbarer Rest, insbesondere eine  $CH_2OH$ - oder  $CHO$ -Gruppe; oder eine funktionell abgewandelte Carboxylgruppe, vorzugsweise eine Halogencarbonylgruppe wie  $-COCl$  oder  $-COBr$ ; eine stickstoffhaltige funktionell abgewandelte Carboxylgruppe, insbesondere  $-CON_3$ ,  $-CONR^{15}R^{16}$ ,  $-C(=NH)OR^{15}$ ,  $-C(=NR^{15})OR^{16}$ ,  $-C(=NH)NH_2$ ,  $-CONHNH_2$ ,  $-CONHOH$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-C(=NH)Cl$ ,  $-C(=NH)Br$ ; eine schwefelhaltige funktionell abgewandelte Carboxylgruppe, insbesondere  $-COSR^{15}$ ,  $-CSOR^{15}$ ,  $-CSSR^{15}$ ,  $-CSNR^{15}R^{16}$ ; oder eine nur Sauerstoff enthaltende funktionell abgewandelte Carboxylgruppe, insbesondere  $-C(OR^{15})_3$ ,  $-COOCOR^{15}$  oder  $-COOR^{15}$ .  $R^{15}$  und  $R^{16}$  sind gleich oder ungleich und bedeuten neben H einen organischen Rest, beispielsweise Alkylgruppen, vorzugsweise unverzweigt mit insbesondere bis zu 4 C-Atomen; durch Cl, Br, J, OH, Alkoxy mit bis zu 4 C-Atomen, Acyloxy mit bis zu 4 C-Atomen, Phenyl oder Naphthyl substituiertes Alkyl mit bis zu 4 C-Atomen; Cycloalkyl mit bis zu 6 C-Atomen; gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Cl, Br,  $NO_2$ , OH, Alkoxy mit bis zu 4 C-Atomen, Acyloxy mit bis zu 4 C-Atomen, substituiertes Aryl mit bis zu 10 C-Atomen; siliziumorganische Reste, vorzugsweise Trialkylsilyl, beispielsweise Trimethylsilyl; gemeinsam auch Polymethylen mit bis zu 6 C-Atomen, vorzugsweise unsubstituiertes Polymethylen mit bis zu 6 C-Atomen wie  $-(CH_2)_4-$ ,  $-(CH_2)_5-$  oder  $-(CH_2)_6-$ ; aber insbesondere auch durch Methyl substituiertes Polymethylen, wie 1-Methyl-trimethylen; oder gemeinsam auch ein durch O, N oder S-Atome unterbrochenes Polymethylen mit vorzugsweise bis zu 6 C-Atomen, wie



$R^{11}$  kann aber auch  $-\text{CH}=\text{CHR}^{17}$ ,  $-\text{CH}=\text{CR}^{15}\text{R}^{16}$ ,  $-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{R}^{15}$ ,  $-\text{CHOH}-\text{CO}-\text{R}^{15}$ ,  $-\text{CHOH}-\text{COOR}^{15}$ ,  $-\text{CHOH}-\text{CHNHR}^{15}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^{15}$ ,  $-\text{CO}-\text{R}^{17}$  oder  $-\text{CH}_2-\text{R}^{18}$  sein,  $R^{17}$  bedeutet hier H oder einen beliebigen organischen Rest, vorzugsweise  $R^1$ , CN oder COOH; da derjenige Teil des Moleküls, der den Rest  $R^{17}$  trägt, oxydativ entfernt wird, ist die Bedeutung des Restes  $R^{17}$  nicht kritisch.  $R^{18}$  bedeutet eine Borwasserstoff-, Boralkyl- oder Aluminiumalkylgruppe.

Außerdem kann  $R^{11}$  auch ein Äquivalent eines Metallatoms vorzugsweise eines Alkalimetall- oder Erdalkalimetallatoms, insbesondere Li oder MgX bedeuten.

W und Y sind gleich oder ungleich und bedeuten neben  $\text{OR}^6$  oder Cl, Br oder J auch noch Alkylsulfonyloxy mit bis zu 4 C-Atomen, vorzugsweise unsubstituiertes Alkylsulfonyloxy, insbesondere Methylsulfonyloxy oder Äthylsulfonyloxy, aber auch Butylsulfonyloxy; substituiertes Alkylsulfonyloxy, wie 2-Hydroxyäthylsulfonyloxy; oder Arylsulfonyloxy mit bis zu 10 C-Atomen, wie p-Tolylsulfonyloxy, p-Bromphenylsulfonyloxy,  $\alpha$ -Naphthylsulfonyloxy oder  $\beta$ -Naphthylsulfonyloxy.

Z kann neben  $R^3$ , Cl, Br oder J ebenfalls Alkylsulfonyloxy mit bis zu 4 C-Atomen oder Arylsulfonyloxy mit bis zu 10 C-Atomen bedeuten, es handelt sich daher vorzugsweise um einen bei W und Y genannten Rest.

A ist eine gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Cl, Br oder J substituierte Alkylen-, Cycloalkylen-, Aralkylen- oder Arylengruppe mit jeweils bis zu 12 C-Atomen, welche sich von dem Rest  $R^1$  durch Entfernung eines weiteren H-Atoms ableitet.

Bevorzugt sind die zweiwertigen Gruppen, die sich von den bei  $R^1$  genannten einwertigen Gruppen ableiten; A kann aber auch einen Valenzstrich bedeuten.

BAD ORIGINAL

U bedeutet neben Cl, Br, J auch Alkylsulfonyloxy mit bis zu 4 C-Atomen oder Arylsulfonyloxy mit bis zu 10 C-Atomen; es handelt sich daher vorzugsweise um einen der bei W und Y genannten Rest.

Die Buchstaben a,b,c,d,e,f,g und h bedeuten jeweils 0 oder 1, wobei zu beachten ist, daß Buchstaben, welche in einer Formel vorkommen, nicht gleich sein können, und a stets ungleich c und e stets ungleich g ist.

Bei den Verbindungen der Formel II handelt es sich um substituierte 1,4-Dialkoxy-, 1,4-Diaralkoxy-, 1,4-Diacyloxy-, 1-Alkoxy-4-aralkoxy-, 1-Aralkoxy-4-alkoxy-, 1-Alkoxy-4-acyloxy-, 1-Acyloxy-4-alkoxy-, 1-Aralkoxy-4-acyloxy- oder 1-Acyloxy-4-aralkoxy-cyclopentane, vorzugsweise um substituierte 1,4-Dialkoxy-3-N-alkylamino-2-omega-carboxyalkyloxy-, 1,4-Diaralkoxy-3-N-alkylamino-2-omega-carboxyalkyloxy-, 1,4-Diacyloxy-3-N-alkylamino-2-omega-carboxyalkyloxy-, 1,4-Dialkoxy-3-N,N-dialkylamino-2-omega-carboxyalkyloxy-, 1,4-Diaralkoxy-3-N,N-dialkylamino-2-omega-carboxyalkyloxy-, 1,4-Diacyloxy-3-N,N-dialkylamino-2-omega-carboxyalkyloxy-, 1,4-Dialkoxy-3-N-(2-hydroxyalkylamino)-2-omega-carboxyalkyloxy-, 1,4-Diaralkoxy-3-N-(2-hydroxyalkylamino)-2-omega-carboxyalkyloxy-, 1,4-Diacyloxy-3-N-(2-hydroxyalkylamino)-2-omega-carboxyalkyloxy-, 1,4-Dialkoxy-3-N-alkyl-N-(2-hydroxyalkylamino)-2-omega-carboxyalkyloxy-, 1,4-Diaralkoxy-3-N-alkyl-N-(2-hydroxyalkylamino)-2-omega-carboxyalkyloxy- oder 1,4-Diacyloxy-3-N-alkyl-N-(2-hydroxyalkylamino)-2-omega-carboxyalkyloxy-cyclopentane, sowie deren Ester, vorzugsweise Alkylester; insbesondere um 1,4-Di-tert.-Butoxy-3-N-alkylamino-2-omega-carboxyalkyloxy-, 1,4-Dibenzyloxy-3-N-alkylamino-2-omega-carboxyalkyloxy-, 1,4-Di-tert.-butoxy-3-N,N-dialkylamino-2-omega-carboxyalkyloxy-, 1,4-Dibenzyloxy-3-N,N-dialkylamino-2-omega-carboxyalkyloxy-, 1,4-Di-tert.-Butoxy-3-N-(2-hydroxyalkylamino)-2-omega-carboxyalkyloxy-, 1,4-Dibenzyl-oxy-3-N-(2-hydroxyalkylamino)-2-omega-carboxyalkyloxy-, 1,4-Di-tert.-Butoxy-3-N-alkyl-N-(2-hydroxyalkylamino)-2-omega-carboxyalkyloxy- oder 1,4-Dibenzyloxy-3-N-alkyl-N-(2-hydroxy-

alkylamino)-2-omega-carboxyalkyloxy-cyclopentane, sowie deren Ester, vorzugsweise Alkylester.

Als Verbindungen der Formel III kommen in Frage gegebenenfalls substituierte Omega-(2-alkylamino-3,5-dialkoxy-cyclopentyloxy)-alkanale, Omega-(2-alkylamino-3,5-dialkoxy-cyclopentyloxy)-alkanole, Omega-(2-dialkylamino-3,5-dialkoxy-cyclopentyloxy)-alkanale, Omega-(2-dialkylamino-3,5-dialkoxy-cyclopentyloxy)-alkanole, Omega-(2-alkylamino-3,5-diacyloxy-cyclopentox)-alkanale, Omega-(2-alkylamino-3,5-diacyloxy-cyclopentox)-alkanole, Omega-(2-dialkylamino-3,5-diacyloxy-cyclopentyloxy)-alkanale oder Omega-(2-dialkylamino-3,5-diacyloxy-cyclopentyloxy)-alkanole; vorzugsweise Omega-(2-alkylamino-3,5-dialkoxy-cyclopentyloxy)-hexanal, Omega-(2-alkylamino-3,5-dialkoxy-cyclopentyloxy)-hexanol, Omega-(2-dialkylamino-3,5-dialkoxy-cyclopentyloxy)-hexanal, Omega-(2-dialkylamino-3,5-dialkoxy-cyclopentyloxy)-hexanol, Omega-(2-alkylamino-3,5-diacyloxy-cyclopentox)-hexanal, Omega-(2-alkylamino-3,5-diacyloxy-cyclopentox)-hexanol, Omega-(2-dialkylamino-3,5-diacyloxy-cyclopentyloxy)-hexanal oder Omega-(2-dialkylamino-3,5-diacyloxy-cyclopentyloxy)-hexanol; insbesondere die entsprechenden 3,5-Dimethoxy-, 3,5-Diäthoxy- und 3,5-Diacetoxy-, sowie vor allem die entsprechenden 3,5-Dibenzoyloxyderivate.

Verbindungen der Formel IV sind beispielsweise gegebenenfalls substituierte 1,4-Dioxo-3-N-alkylamino-2-omega-carboxyalkyloxy-, 1,4-Dioxo-3-N,N-dialkylamino-2-omega-carboxyalkyloxy-, 1,4-Dioxo-3-N-(2-hydroxyalkylamino)-2-omega-carboxyalkyloxy-, 1,4-Dioxo-3-N-alkyl-N-(2-hydroxyalkylamino)-2-omega-carboxyalkyloxy-, 1-Hydroxy-4-oxo-, 1-Alkoxy-4-oxo-, 1-Acyloxy-4-oxo-, 1-Oxo-4-hydroxy-, 1-Oxo-4-alkoxy-, 1-Oxo-4-acyloxy-3-N-alkylamino-2-omega-carboxyalkyloxy-cyclopentane, sowie deren Ester, vorzugsweise Alkylester, 1-Hydroxy-4-oxo-, 1-Alkoxy-4-oxo-, 1-Acyloxy-4-oxo-, 1-Oxo-4-hydroxy-3-N,N-dialkylamino-2-omega-carboxyalkyloxy-cyclopentane, sowie deren Ester, vorzugsweise Alkylester, 1-Oxo-4-alkoxy-, 1-Oxo-4-acyloxy-, 1-Hydroxy-4-oxo-, 1-Alkoxy-4-oxo-, 1-Acyloxy-4-oxo-, 1-Oxo-4-hydroxy-, 1-Oxo-4-alkoxy-, 1-Oxo-4-acyloxy-3-N-(2-

hydroxyalkylamino)-2-omega-carboxyalkyloxy-cyclopentane, sowie deren Ester, vorzugsweise Alkylester, 1-Hydroxy-4-oxo-, 1-Alkoxy-4-oxo-, 1-Acyloxy-4-oxo-, 1-Oxo-4-hydroxy-, 1-Oxo-4-alkoxy-, 1-Oxo-3-acyloxy-3-N-alkyl-N-(2-hydroxyalkylamino)-2-omega-carboxyalkyloxy-cyclopentane, sowie deren Ester, vorzugsweise Alkylester; es kann sich aber auch um 1,4-Dioxo-, 1,4-Dihydroxy-, 1,4-Dialkoxy-, 1,4-Diacyloxy-, 1-Oxo-4-hydroxy-, 1-Oxo-4-alkoxy-, 1-Oxo-4-acyloxy-, 1-Hydroxy-4-oxo-, 1-Alkoxy-4-oxo-, 1-Acyloxy-4-oxo-3-N-(2-oxoalkylamino)-2-omega-carboxyalkoxy-cyclopentane, sowie deren Ester, vorzugsweise Alkylester; oder um 1,4-Dioxo-, 1,4-Dihydroxy-, 1,4-Dialkoxy-, 1,4-Diacyloxy-, 1-Oxo-4-hydroxy-, 1-Oxo-4-alkoxy-, 1-Oxo-4-acyloxy-, 1-Hydroxy-4-oxo-, 1-Alkoxy-4-oxo-, 1-Acyloxy-4-oxo-3-N-alkyl-N-(2-oxoalkylamino)-2-omega-carboxyalkoxy-cyclopentane, sowie deren Ester, vorzugsweise deren Alkylester handeln.

Bei den Verbindungen der Formel V handelt es sich beispielsweise um 1-Halogen-, 1-Alkylsulfonyloxy-, 1-Arylsulfonyloxy-, 1,4-Dihalogen-, 1,4-Dialkylsulfonyloxy-, 1,4-Diarylsulfonyloxy-, 1-Hydroxy-4-halogen-, 1-Hydroxy-4-alkylsulfonyloxy-, 1-Hydroxy-4-arylsulfonyloxy-, 4-Hydroxy-1-halogen-, 4-Hydroxy-1-alkylsulfonyloxy-, 4-Hydroxy-1-arylsulfonyloxy-, 1-Alkoxy-4-halogen-, 1-Alkoxy-4-alkylsulfonyloxy-, 1-Alkoxy-4-arylsulfonyloxy-, 4-Alkoxy-1-halogen-, 4-Alkoxy-1-alkylsulfonyloxy-, 4-Alkoxy-1-arylsulfonyloxy-, 1-Acyloxy-4-halogen-, 1-Acyloxy-4-alkylsulfonyloxy-, 1-Acyloxy-4-arylsulfonyloxy-, 4-Acyloxy-1-halogen-, 1-Acyloxy-1-alkylsulfonyloxy-, 4-Acyloxy-1-arylsulfonyloxy-3-N,N-dialkylamino-5-omega-carboxyalkyloxy-cyclopentane, sowie deren Ester, vorzugsweise Alkylester; 1,4-Dihydroxy-, 1-Hydroxy-4-alkoxy-, 1-Alkoxy-4-hydroxy-, 1,4-Dialkoxy-, 1-Hydroxy-4-acyloxy-, 1-Acyloxy-4-hydroxy-, 1,4-Diacyloxy-, 1-Halogen-, 1-Alkylsulfonyloxy-, 1-Arylsulfonyloxy-, 1,4-Dihalogen-, 1,4-Dialkylsulfonyloxy-, 1,4-Diarylsulfonyloxy-, 1-Hydroxy-4-halogen-, 1-Hydroxy-4-alkylsulfonyloxy-, 1-Hydroxy-4-arylsulfonyloxy-, 4-Hydroxy-1-halogen-, 4-Hydroxy-1-alkylsulfonyloxy-, 4-Hydroxy-1-arylsulfonyloxy-, 1-Alkoxy-4-halogen-, 1-Alkoxy-4-alkylsulfonyloxy-, 1-Alkoxy-

26 - 28 -

4-arylsulfonyloxy-, 4-Alkoxy-1-halogen-, 4-Alkoxy-1-alkylsulfonyloxy-, 4-Alkoxy-1-arylsulfonyloxy-, 1-Acyloxy-4-halogen-, 1-Acyloxy-4-alkylsulfonyloxy-, 1-Acyloxy-4-arylsulfonyloxy-, 4-Acyloxy-1-halogen-, 4-Acyloxy-1-alkylsulfonyloxy-, 4-Acyloxy-1-arylsulfonyloxy-3-N-alkyl-N-(2-chloralkylamino)-2-omega-carbalkoxyalkyloxy-cyclopentane.

Bei den Verbindungen der Formel VI ( $a = 0$ ) handelt es sich um gegebenenfalls substituierte omega-Halogen-, omega-Alkylsulfonyloxy- oder omega-Arylsulfonyloxyfettsäuren bzw. -fettsäureester, vorzugsweise um omega-Brom-, omega-Jod-, omega-Methansulfonyloxy- oder omega-p-Tolylsulfonyloxyfettsäuren bzw. -fettsäureester, insbesondere um die entsprechenden Derivate unverzweigter Fettsäuren mit bis zu 11, vorzugsweise bis zu 7 C-Atomen, wie gegebenenfalls durch 2 F-Atome substituierte omega-Brom-, omega-Jod-, omega-Methansulfonyloxy-, omega-p-Tolylsulfonyloxy-pentansäure, -pentansäure-methylester, -pentansäure-äthylester, -pentansäure-tert.-butylester oder -pentansäure-benzylester; -hexansäure, -hexansäure-methylester, -hexansäure-äthylester, -hexansäure-tert.-butylester oder -hexansäure-benzylester, -heptansäure, -heptansäure-methylester, -heptansäure-äthylester, -heptansäure-tert.-butylester oder -heptansäure-benzylester.

Verbindungen der Formel VI ( $a = 1$ ) sind beispielsweise die 5-Halogen-, 5-Alkylsulfonyloxy- oder 5-Arylsulfonyloxyderivate von substituierten 4-Amino-1,3-cyclopentandiolen bzw. deren Äther oder Ester, vorzugsweise 1,3-Dihydroxy-, 1,3-Dialkoxy-, 1-Hydroxy-3-alkoxy-, 1-Alkoxy-3-hydroxy-, 1,3-Diacyloxy-, 1-Hydroxy-3-acyloxy-, 1-Acyloxy-3-hydroxy-4-(N,N-dialkylamino)-5-bromcyclopentane oder -5-jodcyclopentane; insbesondere handelt es sich aber um die entsprechenden 4-(N-Alkyl-N-acylamino)-5-brom- oder -5-jodcyclopentanderivate, wobei vor allem die N-Formyl-, N-Acetyl- und N-tert.-Butyloxycarbonylderivate bevorzugt sind.

Bei den Verbindungen der Formel VII ( $c = 0$ ) handelt es sich um omega-Hydroxyfettsäuren (mit bis zu 11, vorzugsweise bis zu 7 C-Atomen) bzw. deren Ester, insbesondere um

- 26 -

409823/1086

unverzweigte omega-Hydroxyfettsäuren bzw. -fettsäureester, wie gegebenenfalls durch 2 F-Atome substituierte 5-Hydroxy-pentansäure, -pentansäuremethylester, -pentansäureäthylester, -pentansäure-tert.-butylester, -pentansäurebenzylester, -hexansäuremethylester, -hexansäureäthylester, -hexansäure-tert.-butylester, -hexansäurebenzylester, -heptansäuremethylester, -heptansäureäthylester, -heptansäure-tert.-butylester, oder -heptansäurebenzylester.

Verbindungen der Formel VII ( $c = 1$ ) sind beispielsweise gegebenenfalls substituierte 2-(N,N-Dialkylamino)-3,5-dialkoxy-cyclopentanole oder 2-(N-Acyl-N-alkylamino)-3,5-dialkoxy-cyclopentanole, vorzugsweise gegebenenfalls substituierte 2-(N-Alkyl-N-heptylamino)-3,5-dialkoxy-cyclopentanole oder 2-(N-Acyl-N-heptylamino)-3,5-dialkoxy-cyclopentanole wie gegebenenfalls substituierte 2-(N-Methyl-N-heptylamino)-3,5-dimethoxy-, 2-(N-Äthyl-N-heptylamino)-3,5-diäthoxy-, 2-(N-Methyl-N-heptylamino)-3,5-diäthoxy-, 2-(N-Äthyl-N-heptylamino)-3,5-dimethoxy-, 2-(N-Formyl-N-heptylamino)-3,5-dimethoxy-, 2-(N-Formyl-N-heptylamino)-3,5-diäthoxy-, 2-(N-Acetyl-N-heptylamino)-3,5-dimethoxy-, 2-(N-Acetyl-N-heptylamino)-3,5-diäthoxy-cyclopentanole; insbesondere gegebenenfalls substituierte 2-(N-Alkyl-N-(2-alkoxyalkyl)-amino)-3,5-dialkoxy-cyclopentanole oder 2-(N-Acyl-N-(2-alkoxyalkyl)-amino)-3,5-dialkoxy-cyclopentanole, wie gegebenenfalls substituierte 2-(N-Methyl-N-(2-methoxyheptyl)-amino)-3,5-dimethoxy-, 2-(N-Äthyl-N-(2-äthoxyheptyl)-amino)-3,5-diäthoxy-, 2-(N-Formyl-N-(2-methoxyheptyl)-amino)-3,5-dimethoxy- oder 2-(N-Acetyl-N-(2-äthoxyheptyl)-amino)-3,5-diäthoxy-cyclopentanole. Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel VII ( $c = 0$ ) sind gegebenenfalls substituierte 2-(N,N-Dialkylamino)-3,5-dibenzyl-oxy-cyclopentanole, insbesondere 2-(N-Methyl-N-alkylamino)-3,5-dibenzyl-oxy-cyclopentanole wie 2-(N-Methyl-N-heptylamino)- oder 2-(N-Methyl-N-nonylamino)-3,5-dibenzyl-oxy-cyclopentanole.

Bei den Verbindungen der Formel VIII ( $e = 0$ ) handelt es sich z.B. um gegebenenfalls substituierte Aminoalkane oder omega-Arylalkylamine. Die Alkane, von denen sich diese Amine ableiten, können höchstens 11 C-Atome in einer geraden Kette



enthalten, welche allerdings auch durch Alkylgruppen substituiert sein kann. Bevorzugt sind gegebenenfalls substituierte n-Heptylamine, wie n-Heptylamin, 2-Alkyl-, 2-Hydroxy-, 2-Alkoxy-, 2-Alkyl-2-hydroxy-, 2-Alkyl-2-alkoxy-, N-Alkyl-, 2,N-Dialkyl-, N-Alkyl-2-hydroxy-, N-Alkyl-2-alkoxy-, 2,N-Dialkyl-2-hydroxy- oder 2,N-Dialkyl-2-alkoxy-heptyl-amine, insbesondere gegebenenfalls substituierte 2-Methyl-, 2-Äthyl-, 2-Methyl-2-hydroxy-, 2-Methyl-2-methoxy-, 2-Äthyl-2-hydroxy-, 2-Äthyl-2-äthoxy-, N-Methyl-, N-Methyl-2-hydroxy-, N-Äthyl-, N-Äthyl-2-hydroxy-, 2,N-Dimethyl-, 2,N-Dimethyl-2-hydroxy oder 2,N-Dimethyl-2-methoxy-heptylamine.

Die Verbindungen der Formel VIII ( $e = 1$ ) sind z.B. gegebenenfalls substituierte 3,5-Dibenzoxo-2-(omega-carboxyalkyloxy)-3,5-Dialkoxy-2-(omega-carboxyalkyloxy)-, 3,5-Dibenzoxo-2-(omega-carbalkoxy-alkyloxy)- oder 3,5-Dialkoxy-2-(omega-carbalkoxy-alkyloxy)-cyclopentylamine; oder N-Alkyl-3,5-Dibenzoxo-2-(omega-carboxyalkyloxy)-, N-Alkyl-3,5-Dialkoxy-2-(omega-carboxyalkyloxy)-, N-Alkyl-3,5-Dibenzoxo-2-(omega-carbalkoxy-alkyloxy)-, N-Alkyl-3,5-Dialkoxy-2-(omega-carbalkoxy-alkyloxy)-cyclopentylamine, vorzugsweise 3,5-Dibenzoxo-2-(omega-carboxypentyloxy)-3,5-Dialkoxy-2-(omega-carboxypentyloxy)-, 3,5-Dibenzoxo-2-(omega-carbalkoxypentyloxy)-, oder 3,5-Dialkoxy-2-(omega-carbalkoxypentyloxy)-cyclopentylamine; oder N-Alkyl-3,5-Dibenzoxo-2-(omega-carboxypentyloxy)-, N-Alkyl-3,5-Dialkoxy-2-(omega-carboxypentyloxy)-, N-Alkyl-3,5-Dibenzoxo-2-(omega-carbalkoxypentyloxy)- oder N-Alkyl-3,5-Dialkoxy-2-(omega-carbalkoxypentyloxy)-cyclopentylamine.

Die Verbindungen der Formel IX ( $g = 0$ ) sind beispielsweise gegebenenfalls substituierte Chlor-, Brom-, Jod-, Alkylsulfonyloxy- oder Arylsulfonyloxy-alkane oder -omega-aryllalkane. Die Alkane, von denen sich diese Verbindungen ableiten, können höchstens 11 C-Atome in einer geraden Kette enthalten, welche allerdings auch durch Alkylgruppen substituiert sein kann. Bevorzugt sind gegebenenfalls substituierte n-Heptylbromide, wie n-Heptylbromid, 2-Alkyl-, 2-Hydroxy-, 2-Alkoxy-, 2-Alkyl-2-hydroxy-, 2-Alkyl-2-alkoxy-heptyl-bromide, insbesondere

gegebenenfalls substituierte 2-Methyl-, 2-Äthyl-, 2-Methyl-2-hydroxy-, 2-Methyl-2-methoxy-, 2-Äthyl-2-hydroxy-, 2-Äthyl-2-äthoxy-heptyl-bromide, sowie die entsprechenden -heptyl-jodide, -heptyl-methansulfonate oder -heptyl-p-toluolsulfonate.

Als Verbindungen der Formel IX ( $g = 1$ ) kommen in Frage z.B. gegebenenfalls substituierte 3,5-Dihydroxy-2-(omega-carboxyalkyloxy)-, 3,5-Dialkoxy-2-(omega-carboxyalkyloxy)-, 3,5-Dihydroxy-2-(omega-carbalkoxyalkyloxy)- oder 3,5-Dialkoxy-2-(omega-carbalkoxyalkyloxy)-cyclopentylbromide, -cyclopentyljodide, -cyclopentylalkylsulfonate, oder -cyclopentylaryl-sulfonate, vorzugsweise 3,5-Dihydroxy-2-(omega-carboxyhexyloxy)-, 3,5-Dialkoxy-2-(omega-carboxyhexyloxy)-, 3,5-Dihydroxy-2-(omega-carbalkoxyhexyloxy)-, oder 3,5-Dialkoxy-2-(omega-carbalkoxyhexyloxy)-cyclopentyl-bromide, sowie die entsprechenden -jodide, -methansulfonate und -p-tolylsulfonate.

Beispiele für Verbindungen, die sonst der Formel I entsprechen, die aber noch C-C- oder C-N-Mehrfachbindungen enthalten, sind gegebenenfalls substituierte Omega-(2-alkylamino-3,5-dialkoxy-cyclopentylloxy)-, Omega-(2-dialkylamino-3,5-dialkoxy-cyclopentylloxy)-, -(2-alkylamino-3,5-diacyloxy-cyclopentoxyl)- oder Omega-(2-dialkylamino-3,5-diacyloxy-cyclopentylloxy)-alkensäuren oder deren Ester, vorzugsweise Omega-(2-alkylamino-3,5-dialkoxy-cyclopentylloxy)-, Omega-(2-dialkylamino-3,5-dialkoxy-cyclopentylloxy)-, -(2-alkylamino-3,5-diacyloxy-cyclopentoxyl)- oder Omega-(2-dialkylamino-3,5-diacyloxy-cyclopentylloxy)-hexensäuren oder deren Ester und insbesondere die entsprechenden 3,5-Dimethoxy-, 3,5-Dibenzoxy- und 3,5-Diacetoxyderivate. Die Lage der Doppelbindung ist nicht kritisch, sie wird aber in der Regel nicht direkt an die substituierte Cyclopentoxylgruppe gebunden sein, d.h. sie findet sich im allgemeinen nicht in der 5-Stellung, wenn es sich um Hexensäurederivate handelt.

BAD ORIGINAL

Verbindungen, die sonst der Formel I entsprechen, die aber noch  $C\equiv C$ -Dreifachbindungen enthalten, sind z.B. gegebenenfalls substituierte Omega-(2-alkylamino-3,5-dialkoxy-cyclopentyloxy)-, Omega-(2-dialkylamino-3,5-dialkoxy-cyclopentyloxy)-, -(2-alkylamino-3,5-dialkoxy-cyclopentyloxy)- oder Omega-(2-dialkylamino-3,5-dialkoxy-cyclopentyloxy)-alkinsäuren oder deren Ester, vorzugsweise Omega-(2-alkylamino-3,5-dialkoxy-cyclopentyloxy)-, Omega-(2-dialkylamino-3,5-dialkoxy-cyclopentyloxy)-, -(2-alkylamino-3,5-dialkoxy-cyclopentyloxy)- oder Omega-(2-dialkylamino-3,5-dialkoxy-cyclopentyloxy)-hexinsäuren oder deren Ester und insbesondere die entsprechenden 3,5-Dimethoxy-, 3,5-Diäthoxy- und 3,5-Diacetoxy-derivate. Für die Lage der Dreifachbindung gilt das oben für die Doppelbindung gesagte, d.h. sie findet sich in der Regel nicht in der 5-Stellung, falls es sich um Hexinsäurederivate handelt.

C-C-Doppel- oder Dreifachbindungen können auch in der Alkylaminogruppe auftreten. Es handelt sich bei den entsprechenden Verbindungen dann beispielsweise um gegebenenfalls substituierte 1,4-Dihydroxy-2-omega-carboxyalkyloxy-,

1,4-Dihydroxy-2-omega-carbalkoxyalkyloxy-,

1,4-Dialkoxy-2-omega-carboxyalkyloxy-,

1,4-Dialkoxy-2-omega-carbalkoxyalkyloxy-,

1,4-Dialkoxy-2-omega-carboxyalkyloxy-,

1,4-Dialkoxy-2-omega-carbalkoxyalkyloxy-,

-3-N-alkenylaminocyclopentane,

-3-N-alkinylaminocyclopentane,

-3-N-alkyl-N-alkenylaminocyclopentane,

-3-N-alkyl-N-alkinylaminocyclopentane,

-3-N,N-dialkenylcyclopentane,

-3-N-alkenyl-N-alkinylcyclopentane oder

-3-N,N-dialkinylcyclopentane.

Besonders wichtige Verbindungen, die sonst der Formel I entsprechen, welche aber noch unerwünschte  $C=N$ -Doppelbindungen besitzen, sind die gegebenenfalls substituiert

BAD ORIGINAL

- 30 -

409823/1086

2259260

1,4-Dihydroxy-2-omega-carboxyalkyloxy-,  
 1,4-Dihydroxy-2-omega-carbalkoxyalkyloxy-,  
 1,4-Dialkoxy-2-omega-carboxyalkyloxy-,  
 1,4-Dialkoxy-2-omega-carbalkoxyalkyloxy-,  
 1,4-Diacyloxy-2-omega-carboxyalkyloxy-,  
 1,4-Diacyloxy-2-omega-carbalkoxyalkyloxy-  
 3-N-alkylimino-cyclopentane oder  
 -cyclopentyl-(3)-alkylenimine.

In den oben genannten Verbindungen können neben einer C-C-Doppelbindung, einer C-C-Dreifachbindung oder einer C-N-Doppelbindung noch weitere C-C-Mehrfachbindungen auftreten.

Eine Verbindung der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung kommen solche Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So eignen sich organische und anorganische Säuren, wie z.B. aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon- oder Sulfonsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diäthyllessigsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pinelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Apfelsäure, Aminocarbonsäuren, Sulfaminsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methansulfonsäure, Äthandisulfonsäure,  $\beta$ -Hydroxyäthansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalinmono- und -disulfonsäuren, Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren, wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, oder Phosphorsäuren, wie Orthophosphorsäure.

Andererseits können die freien Carbonsäuren der Formel I ( $R^1 = H$ ) durch Umsetzung mit einer Base in eines ihrer physiologisch unbedenklichen Metall- bzw. Ammoniumsalze übergeführt werden. Als Salze kommen insbesondere die Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium- und Ammoniumsalze in Betracht,

409823/1086

- 31 -

BAD ORIGINAL

ferner substituierte Ammoniumsalze, wie z.B. die Dimethyl- und Diäthylammonium-, Monoäthanol-, Diäthanol- und Triäthanolammonium-, Cyclohexylammonium-, Dicyclohexylammonium- und Dibenzyläthylendiammonium-Salze.

Umgekehrt können basische bzw. saure Verbindungen der Formel I aus ihren Säureadditionssalzen durch Behandlung mit starken Basen, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat, bzw. aus ihren Metall- und Ammoniumsalzen durch Behandlung mit Säuren, vor allem Mineralsäuren wie Salz- oder Schwefelsäure, in Freiheit gesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel II ( $R^8 = R^9 = CH_2C_6H_5$ ,  $R^{10} = R^2$ ) können beispielsweise hergestellt werden aus dem bekannten 1,4-Dibenzylloxy-2,3-epoxycyclopentan durch Umsetzen mit einem Amin der Formel  $H_2NR^2$  ( $R^2 = H$  oder Alkyl mit bis zu 4 C-Atomen), Umsetzen des erhaltenen, gegebenenfalls substituierten 3,5-Dibenzylloxy-3-amino-1-cyclopentanol mit einer Verbindung der Formel IX ( $g = 0$ ;  $h = 1$ ) und anschließende Umsetzung des Reaktionsproduktes mit einer Verbindung der Formel VI ( $a = 0$ ,  $b = 1$ ). Analog können auch andere Verbindungen der Formel II aus den entsprechenden 1,4-Derivaten des 2,3-Epoxycyclopentans hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel I erhält man aus den Verbindungen der Formel II durch Behandeln mit einem hydrogenolysierenden oder hydrolysierenden Mittel. Hydrolysierende Mittel sind entweder chemisch oder katalytisch aktivierter Wasserstoff. Bevorzugt ist eine Hydrogenolyse mit Wasserstoff in Gegenwart eines Pd-Katalysators, z.B. Pd-Kohle. Die Hydrogenolyse wird zweckmäßigerweise in einem geeigneten Lösungsmittel durchgeführt, beispielsweise in einem Alkohol wie Methanol oder Äthanol, einer Carbonsäure wie Essigsäure oder einem Ester wie Äthylacetat. Die Reaktion erfolgt zwischen  $-20^\circ$  und  $+140^\circ$ , vorzugsweise zwischen  $+10^\circ$  und  $+40^\circ$ . Es ist aber auch möglich z.B. mit Lithium in flüssigem Ammoniak zu hydrogenolysieren.

BAD ORIGINAL

Hydrolysierende Mittel sind z.B. Säuren, vorzugsweise Lewis-Säuren wie  $\text{BF}_3$  in Verbindung mit Wasser. Zweckmäßigerweise arbeitet man in inerten Lösungsmitteln, z.B. Kohlenwasserstoffen wie Benzol oder Toluol; oder Äthern wie Diäthyläther oder Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen  $-30^\circ$  und  $+40^\circ$ , vorzugsweise bei Raumtemperatur.

Es ist vorteilhaft, zunächst unter wasserfreien Bedingungen die Oxoniumkomplexe zu bilden und diese dann während der Aufarbeitung zu den Verbindungen der Formel I ( $\text{R}^6 = \text{H}$ ) zu hydrolysieren.

Die Verbindungen der Formel II ( $\text{R}^8 = \text{R}^9 = \text{Acyl}$  mit bis zu 20 C-Atomen) werden bevorzugt auch durch Umsetzen mit basischen Mitteln nach in der Literatur beschriebenen Methoden zu den Verbindungen der Formel I ( $\text{R}^6 = \text{H}$ ) bzw. deren Salzen hydrolysiert. Man erhält sie beispielsweise aus 1,4-Dibrom-2-cyclopenten durch Umsetzen mit Silberacylaten in Eisessig, Epoxidierung mit Perbenzoesäure, Umsetzen mit einem Amin der Formel VIII ( $e = \text{O}$ ) und Reaktion des erhaltenen substituierten 3,5-Diacyloxy-2-aminocyclopentanol mit einer Verbindung der Formel VI ( $a = \text{O}$ ,  $b = 1$ ). Vorzugsweise werden so die Acetate der Formel II ( $\text{R}^8 = \text{R}^9 = \text{Acetyl}$ ) hergestellt.

Die basischen Mittel sind z.B. Metallhydroxide oder basische Salze wie Natrium-, Kalium- oder Calciumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat. Als Lösungsmittel wählt man vorzugsweise Wasser; niedere Alkohole; Äther wie Tetrahydrofuran, Dioxan; Amide wie Dimethylformamid; Sulfone wie Tetramethylensulfon; oder deren Gemische, besonders die Wasser enthaltenden Gemische. Zur Verseifung behandelt man die Ester vorzugsweise etwa 1.-48 Stunden mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in Methanol, Äthanol oder Isopropanol bei Temperaturen zwischen etwa  $20^\circ$  und  $80^\circ$ . Man kann die Acylderivate der

BAD ORIGINAL

Formel II z.B. auch in Äther oder Benzol und unter Zusatz von starken Basen wie Kaliumcarbonat oder ohne Lösungsmittel durch Verschmelzen mit Alkalien wie KOH und/oder NaOH oder Erdalkalien oder durch Erhitzen mit Wasser unter Druck auf Temperaturen von 150 - 200° in Verbindungen der Formel I ( $R^1 = R^6 = H$ ) umwandeln.

Unter den eben genannten Bedingungen können auch substituierte 1-Alkoxy-4-acyloxy-, 1-Acyloxy-4-alkoxy-, 1-Aralkoxy-4-acyloxy-, 1-Acyloxy-4-aralkoxy-cyclopentane, vorzugsweise aber auch 1,4-Diacyloxy-3-1-(2-acyloxyalkylamino)- und 1,4-Diacyloxy-3-N-alkyl-N-(2-acyloxyalkylamino)-cyclopentane der Formel II in die Verbindungen der Formel I umgewandelt werden.

Verbindungen der Formel III ( $R^6 = \text{Benzyl}$ ,  $R^{11} = \text{CH}_2\text{OH}$ ) erhält man z.B. aus 1,4-dibenzyl-2,3-epoxy-cyclopentan durch Umsetzen mit Methylamin, Reaktion des erhaltenen 1,4-Dibenzyl-3-methylaminocyclopentanol mit einer Verbindung der Formel IX ( $g = 0$ ,  $h = 1$ ) und Umsetzen des Reaktionsproduktes mit NaH und omega-Bromalkanolen zu den genannten Verbindungen der Formel III. Analog erhält man so andere Verbindungen der Formel III

( $R^3 = H$ , Alkoxy mit bis zu 4 C-Atomen oder gemeinsam mit  $R^4 = 0$ ,  $R^6 = \text{Alkyl}$  mit bis zu 4 C-Atomen oder Benzyl,  $R^{11} = \text{ein oxidierbarer Rest}$ , insbesondere  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{CH}=\text{CHR}^{15}$ ,  $-\text{CH}=\text{CR}^{15}\text{R}^{16}$ ,  $-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{R}^{15}$ ,  $-\text{CHOH}-\text{COR}^{15}$ ,  $-\text{CHOH}-\text{COOR}^{15}$ ,  $-\text{CHOH}-\text{CHNHR}^{15}$ ,  $-\text{CHOH}-\text{R}^{15}$ ,  $-\text{COR}^{17}$  oder  $-\text{CH}_2\text{R}^{18}$ ). Sie werden gemäß den in der Literatur beschriebenen Oxydationsmethoden in Verbindungen der Formel I umgewandelt. Als Oxydationsmittel können beispielsweise verwendet werden: Luft oder Sauerstoff, bevorzugt unter Zusatz von Katalysatoren wie Mn, Co, Fe, Ag,  $\text{V}_2\text{O}_5$ ; Silberoxid, eventuell auch zusammen mit Kupferoxid;  $\text{H}_2\text{O}_2$ , bevorzugt in Gegenwart von Alkalien; organische Persäuren, wie Peressigsäure, Perbenzoesäure, Perphthalsäure; Kaliumpermanganat in wässriger oder acetonischer Lösung und/oder saurem, neutralem oder alkalischem Medium, gegebenenfalls unter Zusatz von  $\text{MgSO}_4$ ; Chromsäure oder  $\text{CrO}_3$ , z.B. in Essigsäure oder Aceton oder in wässrig-acetonischer Lösung in Gegenwart von Schwefel-

2259260

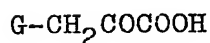
säure;  $\text{HNO}_2$  und deren Salze;  $\text{HNO}_3$  und deren Salze, z.B. 2 bis 68 %ige Salpetersäure, gegebenenfalls unter Druck (bis zu 100 at); Stickoxide;  $\text{HClO}$  oder deren Salz, z.B.  $\text{NaClO}$ ;  $\text{MnO}_2$ , z.B. in verdünnter Schwefelsäure oder in Suspension in inerten organischen Lösungsmitteln, z.B. Petroläther;  $\text{PbO}_2$ ; Bleitetraacetat, z.B. in Essigsäure oder Benzol, evtl. unter Zusatz von etwas Pyridin;  $\text{SeO}_2$ ; N-Halogenamide, z.B. N-Bromsuccinimid, z.B. in Essigsäure/Natriumacetat oder in Pyridin; m-Nitrobenzolsulfonsäure;  $\text{H}_5\text{JO}_6$  und deren Salze; Ozon;  $\text{NaBiO}_3$ ; ein Gemisch von Schwefel und einem wasserfreien primären oder sekundären Amin, wie Morpholin.

Als Lösungsmittel für diese Oxydationen eignen sich beispielsweise Wasser bzw. wässrige Alkalilaugen; Carbonsäuren wie Essigsäure; Alkohole wie Methanol, Äthanol, Isopropanol oder tert.-Butanol; Äther wie Diäthyläther, THF, Dioxan; Ketone wie Aceton; Kohlenwasserstoffe wie Benzol; Amide wie DMF oder Hexamethylphosphorsäuretriamid; Sulfoxide wie DMSO. Ferner sind Gemische dieser Lösungsmittel, insbesondere Gemische von Wasser mit einem organischen Lösungsmittel geeignet. Die Temperaturen bei der Oxydation liegen zwischen  $-30$  und  $300^\circ$ , je nach der angewandten Methode.

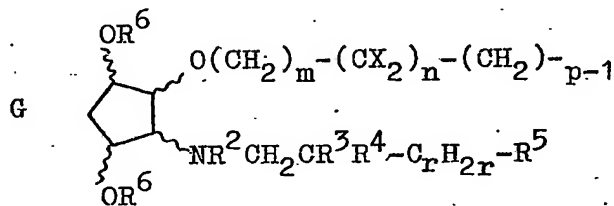
Charakteristische Oxydationsmethoden sind beispielsweise die folgenden:

2-Oxo-carbonsäuren der Formel IIIa,

worin



IIIa



bedeutet,

BAD ORIGINAL

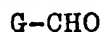
409823/1086

- 35 -



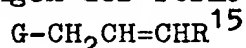
2259260

können oxydativ, z.B. mit wässrig-alkalischem  $H_2O_2$ , zu den Carbonsäuren der Formel  $G-CH_2-COOH$  decarbonyliert werden. Eine Decarbonylierung ist auch in schwefelsaurer oder salzsaurer Lösung in Gegenwart eines Oxydationsmittels möglich. In alkalischer Lösung arbeitet man zweckmäßig bei Temperaturen zwischen 0 und  $25^\circ$ . Die 2-Oxocarbonsäuren sind beispielsweise erhältlich durch Reaktion von Verbindungen der Formel

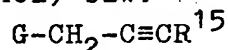


mit Acetylglycin zum entsprechenden Azlacton und alkalische Hydrolyse.

Ungesättigte Verbindungen der Formel



(z.B. mit  $R^{15} = CN$ : erhältlich durch Umsetzung einer Carbonylverbindung  $G-CHO$  mit Acrylnitril in Gegenwart von Triphenylphosphin in Cyclohexanol) bzw.



können z.B. oxydativ in Carbonsäuren der Formel I übergeführt werden. Eine Oxydation mit  $KMnO_4$  oder  $OsO_4$  führt zunächst zu den 1,2-Glykolen  $G-CH_2-CHOH-CHOH-R^{15}$ , die z.B. mit  $H_5JO_6$  zu den Aldehyden gespalten werden können, welche ihrerseits zu den gewünschten Säuren der Formel I ( $R^1 = H$ ) oxidiert werden. Oxydation der olefinischen Doppelbindung mit Ozon z.B. in  $CH_2Cl_2$  oder Äthylacetat führt zu Ozoniden, die mit stärkeren Oxydationsmitteln in Carbonsäuren (I,  $R^1 = COOH$ ) umgewandelt werden können.

Verbindungen der Formel III, die Reste mit funktionellen Gruppen an benachbarten C-Atomen tragen, z.B. 1,2-Diole, 1,2-Ketole, 2-Hydroxycarbonsäuren oder 1,2-Hydroxyamine, lassen sich z.B. mit Bleitetraacetat, mit  $NaBiO_3$  oder mit  $H_5JO_6$  zwischen den die funktionellen Gruppen tragenden Kohlenstoffatomen unter Ausbildung einer Aldehydfunktion aufspalten, die weiter zur Carboxylgruppe oxidiert werden kann. Die Bleitetraacetat-Oxydation wird zweckmäßig mit der berechneten Menge Oxydationsmittel in einem inerten Lösungsmittel wie Essigsäure, Chloroform, Tetrachloräthan, Benzol oder Nitrobenzol bei Temperaturen zwischen 0 und  $60^\circ$  durchgeführt.

409823/1086

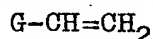
BAD ORIGINAL

2259260

Oxydiert man mit Perjodsäure, so wird zweckmäßig in wässrigem Medium gearbeitet; als Lösungsvermittler für das Glykol sind Emulgatoren, Dioxan, Essigsäure oder tert.-Butanol geeignet. Die Reaktionstemperatur bewegt sich zweckmäßig zwischen 0 und 15°.

Verbindungen der Formel III ( $R^{11} = CH_2R^{18}$ ) lassen sich oxydativ in die entsprechenden Verbindungen der Formel I umwandeln. Hierzu braucht man die als Ausgangsmaterialien benötigten Bor- oder metallorganischen Verbindungen nicht rein zu isolieren, sondern man kann sie in dem Reaktionsgemisch, in dem sie entstanden sind, direkt oxydieren.

In einer Ausführungsform dieser Verfahrensweise setzt man zunächst ein Äthylenderivat der Formel



mit Diboran um. Hierzu fügt man beispielsweise eine  $B_2H_6$ -Lösung oder ein komplexes Borhydrid, wie  $NaBH_4$ , und eine Lewis-Säure, wie  $BF_3$ -Ätherat, zu einer Lösung des Olefins in z.B. THF oder Di- oder Triäthylenglykoldimethyläther bei Temperaturen zwischen etwa -80° und dem Siedepunkt des Lösungsmittels hinzu und oxydiert, gegebenenfalls nach Zersetzung des überschüssigen komplexen Hydrids mit Wasser, das entstandene trisubstituierte Boran. Je nach dem verwendeten Oxydationsmittel und den Oxydationsbedingungen kann man verschiedene Produkte der Formel I erhalten. Oxydiert man z.B. mit einem Überschuß an  $CrO_3$ , vorzugsweise in wässriger Essigsäure bei etwa 0 - 40°, so erhält man nach Reaktionszeiten von etwa 1 - 48 Stunden dagegen die Carbonsäuren (I,  $R^1 = H$ ). Anstelle des Diborans kann man auch Aluminiumalkyle einsetzen, die sich in analoger Weise addieren und oxydativ spalten lassen.

Alkohole der Formel III ( $R^{11} = CH_2OH$ ) und Aldehyde der Formel III ( $R^{11} = CHO$ ) können leicht mit einer Vielzahl von Oxydationsmitteln in die entsprechenden Carbonsäuren der Formel I ( $R^1 = H$ ) umgewandelt werden. Unter diesen Oxydationsmitteln seien erwähnt: Chromsäure bzw. deren Salze, z.B. Natriumdichromat, vorzugsweise in wässrig-schwefelsaurem Medium und/

BAD ORIGINAL

409823/1086

- 37 -

2259260

oder unter Zusatz von Aceton, Essigsäure und/oder Benzol als Lösungsmittel; Silberoxid, das zweckmäßig in situ aus Silbernitrat und NaOH bereitet werden kann, vorzugsweise in wässrig-alkalischem Milieu;  $\text{KMnO}_4$ , z.B. in Pyridin;  $\text{NiO}_2$ , z.B. in THF in Gegenwart einer Base wie  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .

Verbindungen der Formel III, in denen der Rest  $\text{R}^{11}$  eine funktionell abgewandelte Carboxylgruppe ist, können nach in der Literatur beschriebenen Methoden zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I solvolysiert bzw. thermolysiert, insbesondere hydrolysiert werden. Die Hydrolyse wird in saurem oder gegebenenfalls alkalischem Medium bei Temperaturen zwischen  $-20$  und  $300^\circ$ , vorzugsweise bei der Siedetemperatur des gewählten Lösungsmittels, durchgeführt. Als saure Katalysatoren eignen sich beispielsweise Salz-, Schwefel-, Phosphor- oder Bromwasserstoffsäure; als basische Katalysatoren verwendet man zweckmäßig Natrium-, Kalium- oder Calciumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat. Als Lösungsmittel wählt man vorzugsweise Wasser; niedere Alkohole wie Äthanol, Methanol; Äther wie Dioxan, Tetrahydrofuran; Amide wie Dimethylformamid; Nitrile wie Acetonitril; Sulfone wie Tetramethylensulfon; oder deren Gemische, besonders die Wasser enthaltenden Gemische.

Man kann aber die Säureabkömmlinge z.B. auch in Äther oder Benzol unter Zusatz von starken Basen wie Kaliumcarbonat oder ohne Lösungsmittel durch Verschmelzen mit Alkalien wie KOH und/oder NaOH oder Erdalkalien zu Verbindungen der Formel I verseifen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist die Verseifung entsprechender Thioamide der Formel III ( $\text{R}^{11} = \text{CSNR}^{15}\text{R}^{16}$ ), z.B. der entsprechend substituierten Thiomorpholide, -piperidide, -pyrrolidide, -dimethylamide oder -diäthylamide.

Insbesondere werden die Verbindungen der Formel I aber auch durch Solvolyse von Nitrilen der Formel III ( $\text{R}^{11} = \text{CN}$ ) erhalten. Diese Solvolyse kann als Hydrolyse in an sich bekannter Weise in wässrigen Medien durchgeführt werden und führt dann zu den

409823/1086

BAD ORIGINAL - 38 -

Säuren der Formel I, oder analog in der Literatur beschriebenen Methoden unter Ausschluß von Wasser und in Gegenwart eines Alkohols ausgeführt werden und ergibt dann Ester der Formel I. Die Reaktion wird in Gegenwart eines sauren oder basischen Katalysators durchgeführt.

Die Überführung der Nitrile (III;  $R^{11} = \text{CN}$ ) in die Ester (I;  $R^1$  ungleich H) erfolgt z.B. in Gegenwart eines sauren Katalysators, vorzugsweise eines Halogenwasserstoffes wie HCl, aber z.B. auch  $\text{BF}_3$  unter intermediärer Bildung eines Iminoäthers (III;  $R^{11} = \text{C}=\text{NH}-\text{OR}^{15}$ ), welcher seinerseits mit beispielsweise wässrigen Alkohol zu I (I;  $R^1$  ungleich H) umgewandelt wird.

Die Hydrolyse der Nitrile (III;  $R^{11} = \text{CN}$ ) zu den Säuren (I;  $R^1 = \text{H}$ ) erfolgt vorzugsweise in Gegenwart eines sauren Katalysators, insbesondere Schwefelsäure oder Salzsäure. Die Reaktion verläuft zwischen  $-10^\circ$  und  $100^\circ$ . Vorzugsweise läßt man zunächst das Reaktionsgemisch bis zu 6 Tagen bei Raumtemperatur stehen und kocht abschließend in der Regel bis zu 6 Stunden.

Verwendet man einen basischen Katalysator, so kommt vorzugsweise ein Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxid wie NaOH, KOH oder  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  oder auch ein basisches Salz wie  $\text{K}_2\text{CO}_3$  oder  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  in Frage. Man arbeitet in  $\text{H}_2\text{O}$  oder  $\text{H}_2\text{O}$ /Alkohol-Gemischen bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise beim Siedepunkt des Reaktionsgemisches, gegebenenfalls auch im Autoklaven bei erhöhtem Druck.

Die Solvolyse von Amiden der Formel III ( $R^{11} = \text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ ) erfolgt unter den bei den Nitrilen angegebenen Reaktionsbedingungen.

Auch Ester der Formel III ( $R^{11} = \text{COOR}^{15}$ ) können so verseift oder gegebenenfalls umgeestert werden.

Man erhält die Säuren der Formel I auch durch trockenes Erhitzen von insbesondere tertiären Alkylestern der Formel III ( $R^{11} = \text{COO-tert. Alkyl}$ ) auf Temperaturen zwischen  $50$  und  $350^{\circ}$ . Man kann die Thermolyse auch in inerten Lösungsmitteln, wie Benzol, Wasser, Dimethylformamid, Äthylenglykol, Glycerin, Dimethylsulfoxid, Cyclohexanol, bevorzugt unter Zusatz katalytischer Mengen von Säuren, wie p-Toluolsulfonsäure, ausführen.

Man kann auch Säurehalogenide, Anhydride oder Nitrile der Formel III ( $R^{11} = \text{COCl, COBr, COOAc oder CN}$ ) durch Umsetzung mit einem Alkohol, z.B. einem Alkohol der Formel  $R^1\text{OH}$  ( $R^1$  ungleich H) gegebenenfalls in Gegenwart eines sauren Katalysators oder einer Base wie NaOH, KOH,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  oder Pyridin, in Ester der Formel I ( $R^1$  ungleich H) umwandeln. Vorzugsweise verwendet man einen Überschuß des betreffenden Alkohols und arbeitet bei Temperaturen zwischen  $0^{\circ}$  und Siedetemperatur. Tert.-Alkylester sind z.B. aus den Säurechloriden und Kaliumtert.-alkoholaten in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels erhältlich.

Weiterhin kann man Ester der Formel I ( $R^1$  ungleich H) erhalten, indem man Verbindungen der Formel III, worin  $R^{11}$  eine Thioester-, Iminoäther-, Oximinoäther-, Hydrazonäther-, Thioamid-, Amidin-, Amidoxim- oder Amidhydrazongruppierung bedeutet, mit Wasser oder verdünnter wässriger Basen oder Säuren, z.B. Ammoniak, NaOH, KOH,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , HCl,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , unter Zusatz des betreffenden Alkohols und Abspaltung von Schwefelwasserstoff, Ammoniak, Aminen, Hydrazinderivaten oder Hydroxylamin solvolysiert. Während z.B. die meisten Iminoätherhydrochloride in wässriger Lösung schon bei Raumtemperatur sofort in die Ester und Ammoniumchloride zerfallen, erfolgt die Solvolyse anderer Derivate, z.B. der Amidoxime oder Thioamide, erst bei höheren Temperaturen bis zu  $100^{\circ}$ .

Bei den vorstehend beschriebenen Oxidationsmethoden zur Herstellung von Verbindungen der Formel I aus Verbindungen der Formel III muß beachtet werden, daß im Molekül keine weiteren

oxidierbaren Gruppen, insbesondere OH-Gruppen, vorhanden sein sollen. In der Regel sollen in den Ausgangsverbindungen der Formel III die Reste  $R^6$  ungleich H sein.  $R^3$  ist vorzugsweise ungleich OH. Wird aber eine Verbindung der Formel I mit  $R^3 + R^4 = O$  gewünscht, so kann  $R^3$  auch OH sein, wenn  $R^4 = H$  ist. Sind in den Ausgangsverbindungen der Formel III aber doch OH-Gruppen neben dem oxidierbaren Rest  $R^{11}$  vorhanden, so werden diese in der Regel bei Durchführung der Oxidationsreaktion ebenfalls oxidiert. Die so erhaltenen Ketoverbindungen der Formel IV werden durch Behandeln mit einem Reduktionsmittel in die Hydroxyverbindungen der Formel I umgewandelt. Dabei kommen nur solche Reduktionsmittel in Frage, welche die Carboxylgruppe oder Carbalkoxylgruppe unverändert lassen, vorzugsweise also komplexe Metallhydride, insbesondere  $NaBH_4$ , gegebenenfalls in Gegenwart von  $AlCl_3$  oder  $LiBr$ , oder  $LiBH_4$ . Man arbeitet zweckmäßig in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, z.B. in einem niederen Alkohol; einem Äther wie Tetrahydrofuran oder Äthylenglykoldimethyläther. Die Umsetzung wird vorteilhaft durch Kochen des Reaktionsgemisches zu Ende geführt. Die Zersetzung der gebildeten Metallkomplexe kann auf übliche Art, z.B. mit einer wässrigen Ammoniumchloridlösung, erfolgen. Man kann aber unter geeigneten Reaktionsbedingungen auch mit chemisch oder katalytisch aktiviertem Wasserstoff arbeiten. So ist eine selektive Reduktion der Carbonylgruppe beispielsweise durch Rühren mit Zinkstaub in 50 %iger Essigsäure bei  $0^\circ$  möglich; auch Aluminium-alkoholate, wie Aluminiumisopropylat (nach der Methode von Merrwein-Ponndorf, z.B. in Benzol oder Toluol bei Temperaturen zwischen etwa  $20$  und etwa  $110^\circ$ ) sind geeignete Reduktionsmittel.

Aus den Verbindungen der Formel V erhält man die Verbindungen der Formel I erfindungsgemäß durch Umsetzen mit solvolysierenden, vorzugsweise hydrolysierenden Mitteln. Besonders günstig ist es, in wässrigen Medien in Gegenwart von basischen Katalysatoren, vorzugsweise Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxiden, wie KOH, NaOH oder  $Ba(OH)_2$  oder auch

BAD ORIGINAL

in Gegenwart von basischen Salzen wie  $K_2CO_3$  oder  $Na_2CO_3$  zu arbeiten. Die Reaktionstemperaturen liegen zwischen Zimmertemperatur und  $140^\circ$ , vorzugsweise beim Siedepunkt, des Reaktionsgemisches. Die Hydrolyse kann zweckmäßig auch in Gegenwart eines weiteren Lösungsmittels, beispielsweise eines aprotisch dipolaren Lösungsmittels wie Aceton, Dimethylformamid, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Tetramethylharnstoff durchgeführt werden; man kann aber auch in Gegenwart eines protischen Lösungsmittels, vorzugsweise eines Alkohols mit insbesondere bis zu 4 C-Atomen wie Methanol, Äthanol, Isopropylalkohol oder 2-Butanol arbeiten.

Man erhält aus den Verbindungen der Formel V ( $W = Y = Z = \text{Hal}$ ; oder  $W = Y = \text{Hal}$ ,  $Z = R^3$ ; oder  $W = Z = \text{Hal}$ ,  $Y = OR^6$ ; oder  $Y = Z = \text{Hal}$ ,  $W = OR^6$ ; oder  $W = \text{Hal}$ ,  $Y = OR^6$ ,  $Z = R^3$ ; oder  $Y = \text{Hal}$ ,  $W = OR^6$ ,  $Z = R^3$ ; oder  $Z = \text{Hal}$ ,  $W = Y = OR^6$ ) die entsprechenden Acyloxyderivate der Formel I ( $R^6 = \text{Acyl}$  mit bis zu 7 C-Atomen und/oder  $R^3 = \text{Acyloxy}$  mit bis zu 7 C-Atomen) durch Umsetzen mit einem Metallacylat, vorzugsweise einem Silberacylat in einem inerten Lösungsmittel, in welchem das Metallacylat eine beträchtliche Löslichkeit aufweisen soll, beispielsweise Aceton oder Dimethylformamid. Die Reaktionstemperaturen liegen zwischen  $10^\circ$  und  $140^\circ$ , vorzugsweise zwischen  $40^\circ$  und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches. Die Reaktionszeiten betragen zwischen 3 und 72 Stunden.

Zu beachten ist, daß eine solche Solvolyse in der Regel mit einer Inversion am substituierten C-Atom verbunden ist. Ist beispielsweise der austretende Substituent vor der Reaktion  $\alpha$ -ständig gewesen, so ist die OH-Gruppe oder Acyloxygruppe, welche sich nach der Reaktion am gleichen C-Atom befindet, in der Regel  $\beta$ -ständig und vice versa.

Die Verbindungen der Formel VI ( $a = 0$ ,  $b = 1$ ) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden. Die Verbindungen der Formel VII ( $c = 1$ ,  $d = 0$ ,  $R^{19} = R^{20} = \text{Alkyl}$  mit bis zu 4 C-Atomen) erhält man z.B. aus 1,4-Dialkoxy-2-cyclopentenonen durch Epoxidierung mit organischen Persäuren und Umsetzen des erhaltenen Epoxids mit einem Amin der Formel VIII ( $e = 0$ ,  $f = 1$ ).

Verbindungen der Formel VI ( $a = 1$ ,  $b = 0$ ) erhält man beispielsweise aus 1,4-Di- $R^6$ O-2-cyclopentenonen durch Addition von  $\text{Br}_2$  und Umsetzen des erhaltenen substituierten Dibromcyclopentans mit 1 Mol einesamins der Formel VIII ( $e = 0$ ,  $f = 1$ ).

Die omega-Hydroxycarbonsäuren der Formel VII ( $c = 0$ ,  $d = 1$ ) bzw. deren Ester sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden, beispielsweise durch vollständige Hydrolyse der entsprechenden gegebenenfalls durch F substituierten omega-Bromalkylnitrile.

Da es sich sowohl bei der Umsetzung einer Verbindung der Formel VI ( $a = 0$ ,  $b = 1$ ) mit einer Verbindung der Formel VII ( $c = 1$ ,  $d = 0$ ), als auch bei der Umsetzung einer Verbindung der Formel VI ( $a = 1$ ,  $b = 0$ ) mit einer Verbindung der Formel VII ( $c = 0$ ,  $d = 1$ ) um Sauerstoffalkylierungen handelt, gelten für beide Umsetzungen die gleichen Reaktionsbedingungen.

Man kann die Reaktionspartner in stöchiometrischen Mengenverhältnissen miteinander umsetzen. Zweckmäßiger ist es jedoch, das Verätherungsmittel der Formel VI ( $a = 0$ ,  $b = 1$ ) bzw. der Formel VI ( $a = 1$ ,  $b = 0$ ) im Überschuß anzuwenden. Die Verätherung kann in Gegenwart von Katalysatoren erfolgen. Falls Halogenide oder Sulfonsäureester als Verätherungsmittel eingesetzt werden, empfiehlt sich der Zusatz einer Base, z.B. von Alkali, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder der Zusatz einesamins, wie Pyridin, Kollidin oder Triäthylamin, das auch als Lösungsmittel dienen kann. Als Base kann auch ein Alkalimetallalkoholat dienen, z.B.

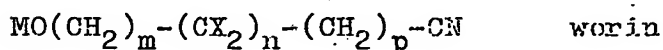


Natrium- oder Kaliummethylat, Natrium- oder Kaliumäthylat, Natrium- oder Kaliumisopropylat, Natrium- oder Kalium-tert.-butylat, wobei man als zusätzliches Lösungsmittel zweckmäßig den entsprechenden Alkohol, wie Methanol, Äthanol, Isopropanol oder tert.-Butanol verwendet.

Auch andere gegen den jeweiligen Katalysator inerte Lösungsmittel können verwendet werden, z.B. Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol oder Xylol oder - insbesondere bei Zusatz von Kaliumcarbonat - Ketone wie Aceton. Eine besonders vorteilhafte Methode zur Herstellung der Verbindungen der Formel I besteht darin, daß man den freien Alkohol VII ( $c = 1, d = 0$ ) zunächst, z.B. durch Umsetzung mit Natriumalkoholat (in dem betreffenden Alkohol gelöst) oder mit Natriumhydrid in Toluol oder Xylol in das zugehörige Natriumsalz umwandelt und dieses mit einer Verbindung der Formel VI ( $a = 0, b = 1$ ), vorzugsweise mit U = Br oder J, umsetzt. Das Natriumsalz kann hierbei - falls erwünscht - isoliert werden, wobei man die anschließende Umsetzung mit der Verbindung der Formel VI ( $a = 0, b = 1$ ) zweckmäßig in Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, gegebenenfalls unter Zusatz eines basischen Katalysators, z.B. Triäthylamin oder Pyridin, vornimmt. Die Reaktionstemperaturen für die Verätherung liegen vorzugsweise zwischen  $0^{\circ}$  und dem Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels, insbesondere zwischen  $20$  und  $160^{\circ}$ . Die Reaktionszeiten sind im wesentlichen von der Art des Verätherungsmittels VI und der gewählten Reaktionstemperatur abhängig; sie liegen im allgemeinen zwischen 15 Minuten und 48 Stunden. Bei der Verätherung ist es ferner möglich, die Reaktionspartner VI bzw. VII nicht in isolierter Form, sondern in situ einzusetzen.

Die Verbindungen der Formel VIII ( $e = 0, f = 1$ ) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden z.B. aus Verbindungen der Formel  $R^5-C_{r_1}H_{2r_1}-CR^3R^4-CH_2-U$  durch Umsetzen mit Verbindungen der Formel  $H_2NR^2$  hergestellt werden. Die Verbindungen der Formel IX ( $g = 1, h = 0$ ) können beispielsweise hergestellt

werden aus 1,4-Di-R<sup>6</sup>O-2-cyclopentenonen durch Addition von Br<sub>2</sub> und Umsetzen des erhaltenen substituierten Dibromcyclopentans mit omega-Nitrilo-alkoholaten der Formel X,



X

M K, Na oder Li bedeutet,

und anschließende saure Hydrolyse.

Die Umsetzungen der Verbindungen der Formel VIII (e = 0, f = 1) mit Verbindungen der Formel IX (g = 1, h = 0) verlaufen nach Methoden, wie sie für die Alkylierung von Aminen aus der Literatur bekannt sind.

Man arbeitet ohne Lösungsmittel durch Umsetzen der reinen Komponenten miteinander, oder auch in Gegenwart von Lösungsmitteln, z.B. Kohlenwasserstoffen wie Benzol, Toluol, Xylol, Halogenkohlenwasserstoffen wie Chloroform, 1,2-Dichloräthan, Chlorbenzol, Ketonen wie Aceton oder Butanon, aprotisch dipolaren Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, Acetonitril, Dimethylsulfoxid, Tetramethylharnstoff, Tetrahydrothiophen-1,1-dioxid, Alkoholen wie Methanol, Äthanol, Äthern wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, gegebenenfalls auch in Gemischen dieser Lösungsmittel untereinander oder mit Wasser. Günstig ist der Zusatz eines säurebindenden Mittels, beispielsweise eines Hydroxids, Carbonats, Bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Natriums, Kaliums oder Calciums, einer organischen Base wie Triäthylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin.

Die Reaktionszeit

liegt je nach den angewendeten Bedingungen etwa zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur etwa zwischen 0 und 200°, gewöhnlich bei 100 - 130°. Arbeitet man ohne Lösungsmittel bei etwa 120°, so ist der Umsetzung etwa innerhalb 1/2 - 2 Stunden beendet. Bei Verwendung von Lösungsmitteln ist mitunter ein 12 - 24stündiges Erhitzen notwendig, um gute Ausbeuten zu erzielen.

409823/1086

- 45 - BAD ORIGINAL

In einer Variante der vorstehenden Methode wird die Verbindung der Formel VIII ( $e = 0$ ,  $f = 1$ ,  $R^2 = H$ ) zunächst durch Behandeln mit einer Carbonylverbindung, vorzugsweise einem aromatischen Aldehyd, insbesondere Benzaldehyd in die entsprechende Schiffssche Base umgewandelt und diese durch Umsetzen mit einer cycloalkylierenden Verbindung der Formel IX ( $g = 1$ ,  $h = 0$ ) in das entsprechende quartäre Salz überführt. Dieses kann unter Abspaltung eines Moleküls Carbonylverbindung durch Behandeln mit hydrolysierenden Mitteln, vorzugsweise verdünnten Säuren, in eine Verbindung der Formel I umgewandelt werden.

In allen oben genannten Umsetzungen können auch die Säureadditionssalze der eingesetzten Amine verwendet werden.

Die Verbindungen der Formel VIII ( $e = 1$ ,  $f = 0$ ) erhält man beispielsweise aus Verbindungen der Formel IX ( $g = 1$ ,  $h = 0$ ) durch Umsetzen mit einem Amin der Formel  $R^2NH_2$ . Die Verbindungen der Formel IX ( $g = 0$ ,  $h = 1$ ) sind bekannt oder können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Die Umsetzungen von Verbindungen der Formel VIII ( $e = 1$ ,  $f = 0$ ) mit Verbindungen der Formel IX ( $g = 0$ ,  $h = 1$ ) sind ebenfalls Stickstoffalkylierungen. Sie können unter den bekannten, oben für die Reaktion von Verbindungen der Formel VIII ( $e = 0$ ,  $f = 1$ ) mit Verbindungen der Formel IX ( $g = 1$ ,  $h = 0$ ) angegebenen Bedingungen durchgeführt werden.

Unter veresternden Mitteln werden hier und im folgenden solche Mittel verstanden, durch welche in einer ein- oder gegebenenfalls mehrstufigen Reaktion eine Carboxylgruppe, die auch funktionell abgewandelt sein kann, in eine veresterte Carboxylgruppe umwandeln wird.

Unter acylierenden Mitteln werden solche verstanden, welche in einer ein- oder gegebenenfalls mehrstufigen Reaktion eine OH-Gruppe, die auch funktionell abgewandelt sein kann, in eine veresterte OH-Gruppe, und/oder eine Aminogruppe in eine Acylaminogruppe umgewandelt wird.

Aus anderen Verbindungen der Formel I können Ester der Formel I ( $R^1$  = gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Cl, Br oder J-substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl oder Aryl mit jeweils bis zu 12 C-Atomen) nach in der Literatur beschriebenen Methoden hergestellt werden. So kann man beispielsweise eine Säure der Formel I ( $R^1$  = H) mit dem betreffenden Alkohol in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Säure, wie HCl, HBr, HI,  $H_2SO_4$ ,  $H_3PO_4$ , Trifluoressigsäure, einer Sulfonsäure wie Benzolsulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure, oder eines sauren Ionenaustauschers gegebenenfalls in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, wie z.B. Benzol, Toluol oder Xylol, bei Temperaturen zwischen etwa 0° und vorzugsweise Siedetemperatur umsetzen. Der Alkohol wird bevorzugt im Überschuß eingesetzt. Bevorzugte Alkohole sind solche der Formel  $R^4OH$ . Weiterhin kann man in Gegenwart wasserbindender Agentien arbeiten, z.B. von wasserfreien Schwermetallsulfaten oder von Molekularsieben. Man kann auch das Reaktionswasser azeotrop entfernen, wobei man vorteilhaft Kohlenwasserstoffe (z.B. Benzol oder Toluol) oder chlorierte Kohlenwasserstoffe (z.B. Chloroform oder 1,2-Dichloräthan) zusetzt. Unter milden Bedingungen verläuft die Veresterung, wenn man das Reaktionswasser chemisch durch Zusatz von Carbodiimiden (z.B. N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid) bindet, wobei man inerte Lösungsmittel wie Äther, Dioxan, 1,2-Dimethoxyäthan, Benzol,  $CH_2Cl_2$  oder  $CHCl_3$  verwendet und Basen wie Pyridin zusetzen kann. Die Methylester (bzw. Äthyl- oder Benzylester) können auch durch Umsetzen der freien Säuren mit Diazomethan (bzw. Diazoäthan oder Phenyldiazomethan) in einem inerten Lösungsmittel wie Äther, Benzol oder Methanol hergestellt werden. Auch höhere Alkylester lassen sich mit Hilfe von Alkyldiazoverbindungen herstellen. Man erhält Ester

der Formel I ( $R^1$  ungleich H) auch durch Anlagerung der Carbonsäuren (I,  $R^1 = H$ ) an Olefine (z.B. Isobutylene, Cyclohexen), vorzugsweise in Gegenwart von Katalysatoren (z.B.  $ZnCl_2$ ,  $BF_3$ ,  $H_2SO_4$ , Arylsulfonsäuren, Pyrophosphorsäure, Borsäure, Oxalsäure) bei Temperaturen zwischen etwa 0 und etwa  $200^\circ$ , Drucken zwischen 1 und 300 at und in inerten Lösungsmitteln wie Äther, THF, Dioxan, Benzol, Toluol oder Xylol.

Weiterhin kann man Ester der Formel I ( $R^1 =$  ungleich H) herstellen durch Umsetzen von Metallsalzen der Carbonsäuren der Formel I ( $R^1 = H$ ), vorzugsweise der Alkalimetall-, Blei- oder Silbersalze, mit Alkylhalogeniden, z.B. solchen der Formeln  $R^1Cl$  ( $R^1$  ungleich H), gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel, z.B. Äther, Benzol, DMF oder Petroläther, oder mit Alkylchlorsulfiten, z.B. solchen der Formel  $R^1-OSOCl$  ( $R^1$  ungleich H) und nachfolgende Thermolyse der erhaltenen Addukte.

Weiterhin kann man Ester der Formel I ( $R^1 =$  ungleich H) durch Umesterung anderer Ester, die sonst der Formel I entsprechen, in denen aber  $R^1 = R^{15}$  ist, mit einem Überschuß des betreffenden Alkohols oder durch Umsetzung der Carbonsäuren I ( $R^1 = H$ ) mit beliebigen anderen Estern des betreffenden Alkohols, die vorzugsweise im Überschuß eingesetzt werden, herstellen.

Erhaltene Verbindungen der Formel I ( $R^6 = H$  und/oder  $R^2 = H$  und/oder  $R^3 = OH$ ) können durch Umsetzen mit acylierenden Mitteln in andere Verbindungen der Formel I umgewandelt werden. Man arbeitet analog in der Literatur für O-Acylierungen bzw. N-Acylierungen bekannter Methoden. Beispielsweise können Alkohole der Formel I ( $R^6 = H$  und/oder  $R^3 = OH$ ) oder deren Alkalimetallalkoholate mit den Halogeniden oder Anhydriden der zu veresternden Säuren ohne oder unter Zusatz von säurebindenden Mitteln wie z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Pyridin umgesetzt werden. Als Lösungs-

409823/1086

mittel kommen inerte organische wie Äther, THF oder Benzol in Frage. Man kann auch die überschüssigen Halogenide oder Anhydride als Lösungsmittel benutzen. Bei einer bevorzugten Arbeitsweise gibt man den Alkohol der Formel I ( $R^6 = H$  und/oder  $R^3 = OH$ ) in Pyridinlösung mit dem Halogenid bzw. Anhydrid der zu veresternden Säure zusammen.

Weiterhin ist es möglich, Alkohole der Formel I ( $R^6 = H$  und/oder  $R^3 = OH$ ) mit Ketenen umzusetzen. Man arbeitet vorzugsweise in inerten Lösungsmitteln wie Äther, Benzol oder Toluol und unter Zusatz von sauren Katalysatoren wie z.B. Schwefelsäure oder p-Toluolsulfonsäure.

Die Acylierung freier OH-Gruppen kann auch mit überschüssiger freier Säure nach den an sich bekannten und oben näher beschriebenen Veresterungsmethoden erfolgen.

Ester der Formel I sind auch erhältlich durch Umesterung von Alkoholen der Formel I ( $R^6 = H$  und/oder  $R^3 = OH$ ) mit einem Überschuß eines niederen Alkylesters oder durch Umesterung von anderen Estern, die sonst der Formel I entsprechen, in denen aber  $R^6$  Acyl und/oder  $R^3$  Acyloxy bedeuten, mit einem Überschuß der zu veresternden Carbonsäure. Man arbeitet nach den in der Literatur beschriebenen Umesterungsmethoden, insbesondere in Gegenwart basischer oder saurer Katalysatoren, z.B. Natriumäthylat oder Schwefelsäure, bei Temperaturen zwischen etwa  $0^\circ$  und Siedetemperatur. Vorzugsweise arbeitet man so, daß nach Einstellung des Gleichgewichtes ein Reaktionspartner dem Gleichgewicht durch Destillation entzogen wird.

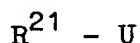
N-Acylierungen von Verbindungen der Formel I ( $R^2 = H$ ) gelingen beispielsweise unter den Bedingungen der Schotten-Baumann-Reaktion in inerten Lösungsmitteln wie Benzol oder Toluol, vorzugsweise aber Pyridin bis Temperaturen zwischen  $-10$  und  $+100^\circ$ , vorzugsweise bei Raumtemperatur mit Hilfe von Säurehalogeniden, vorzugsweise -chloriden oder -bromiden mit bis zu 7 C-Atomen, beispielsweise Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-,

BAD ORIGINAL

Pentanoyl-, Hexanoyl-, Heptanoyl-, Pivaloyl-, 2,2-Diäthylacetyl- oder Benzoylchlorid oder -bromid. Selbstverständlich können die Acylierungen mit den Anhydriden der entsprechenden Carbonsäuren ausgeführt werden.

Zur Acylierung der Hydroxy- bzw. der Aminogruppe können auch Sulfonsäurederivate mit bis zu 7 C-Atomen herangezogen werden, vorzugsweise die entsprechenden Sulfonsäurechloride, insbesondere Methansulfonsäurechlorid, Äthansulfonsäurechlorid, Benzolsulfonsäurechlorid oder p-Toluolsulfonsäurechlorid. Die Umsetzungen erfolgen unter den für die Carbonsäurehalogeniden angegebenen Reaktionsbedingungen und führen vorzugsweise zu substituierte 1,3-Disulfonyloxycyclopentanen der Formel I und den entsprechenden N-Sulfonylderivaten.

Verbindungen der Formel I ( $R^2 = H$  und/oder  $R^3 = OH$  und/oder  $R^6 = H$ ) können mit Hilfe von alkylierenden Mitteln in andere Verbindungen der Formel I ( $R^2 = \text{Alkyl}$  mit bis zu 4 C-Atomen oder Benzyl und/oder  $R^3 = \text{Alkoxy}$  mit bis zu 4 C-Atomen oder Benzyl und/oder  $R^6 = \text{Alkyl}$  mit bis zu 4 C-Atomen oder Benzyl) umgewandelt werden. Alkylierende Mittel sind Verbindungen der Formel XI,



XI

worin

$R^{21}$  Alkyl mit bis zu

4 C-Atomen oder Benzyl bedeutet

Vorzugsweise handelt es sich um die entsprechenden Alkylhalogenide oder Alkylsulfonate, insbesondere Alkylbromide oder -jodide, wie Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, sec.-Butyl- oder tert.-Butylbromid, oder -jodid; es kann sich aber auch um die entsprechenden Methansulfonsäureester oder -p-toluolsulfonsäureester handeln.

Die Umsetzungen mit diesen alkylierenden Mitteln erfolgen unter für Sauerstoffalkylierungen an sich bekannten Reaktionsbedingungen, insbesondere unter den bereits vorstehend angegebenen.

409823/1086

BAD ORIGINAL  
- 50 -

Man erhält die Säuren der Formel I auch durch trockenes Erhitzen von insbesondere tertiären Alkylestern der Formel I ( $R^1 = \text{COO-tert. Alkyl}$ ) auf Temperaturen zwischen 50 und 350°. Man kann die Thermolyse auch in inerten Lösungsmitteln, wie Benzol, Wasser, Dimethylformamid, Äthylenglykol, Glycerin, Dimethylsulfoxid, Cyclohexanol, bevorzugt unter Zusatz katalytischer Mengen von Säuren, wie p-Toluolsulfonsäure, ausführen.

Aus erhaltenen Verbindungen der Formel I können andere Verbindungen der Formel I auch durch Behandeln mit solvolysierenden, insbesondere hydrolysierenden Mitteln, erhalten werden. Beispielsweise können Ester der Formel I ( $R^1$  ungleich H) wässriger Lösung und vorzugsweise in Gegenwart eines sauren oder basischen Katalysators zu Säuren der Formel I ( $R^1 = \text{H}$ ) hydrolysiert werden. Die Reaktionsbedingungen sind die für solche Hydrolysen bekannten und in der Literatur näher beschriebenen; sie entsprechen insbesondere den oben für die Hydrolyse von Estern der Formel III ( $R^{11} = \text{COOR}^{15}$ ) angegebenen. Ebenso ist es möglich, Verbindungen der Formel I ( $R^6$  ungleich H) durch Behandeln mit hydrolysierenden Mitteln unter den eben angegebenen Bedingungen in andere Verbindungen der Formel I ( $R^6 = \text{H}$ ) umzuwandeln. Besonders vorteilhaft ist es, Dibenzyläther der Formel I ( $R^6 = -\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ) oder Di-tert.-butyläther der Formel I ( $R^6 = -\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) der Formel I durch Behandeln mit wässrigen Säuren, gegebenenfalls in Gegenwart eines weiteren Lösungsmittels, oder durch Bildung von Oxoniumsalzen mit Hilfe einer Lewissäure wie  $\text{BF}_3$  in einem trockenen Lösungsmittel und anschließende Hydrolyse, zu anderen Verbindungen der Formel I ( $R^6 = \text{H}$ ) umzusetzen. Diese Reaktionen können bei den oben für die Verseifung von Estern angegebenen Bedingungen durchgeführt werden.

Unerwünschte C-C- oder C-N-Mehrfachbindungen in Verbindungen, die sonst der Formel I entsprechen, können aus diesen in an sich bekannter Weise durch Umsetzen mit reduzierenden, insbesondere hydrierenden Mitteln entfernt werden. Die Reak-



tionsbedingungen sind so zu wählen, daß weder die  $\text{COOR}^1$ -Gruppe reduziert, noch eine Carbonylgruppe, wenn sie in einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I enthalten sein soll, angegriffen wird.

Bei der katalytischen Hydrierung von Mehrfachbindungen arbeitet man vorzugsweise bei Normaldruck in der Weise, daß man die Hydrierung nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff abbricht. Man kann grundsätzlich in saurem, neutralem oder basischem Bereich arbeiten.

Für katalytische Hydrierungen und/oder Hydrogenolysen sind als Katalysatoren beispielsweise Edelmetall-, Nickel- und Kobalt-Katalysatoren geeignet. Die Edelmetallkatalysatoren können auf Trägern (z. B. Palladium auf Kohle, Calciumcarbonat oder Strontiumcarbonat), als Oxidkatalysatoren (z. B. Platinoxid) oder als feinteilige Metallkatalysatoren vorliegen. Nickel- und Kobaltkatalysatoren werden zweckmäßig als Raney-Metalle, Nickel auch auf Kieselgur oder Bimsstein als Träger eingesetzt. Die Hydrierung kann bei Raumtemperatur und Normaldruck oder auch bei erhöhter Temperatur und/oder erhöhtem Druck durchgeführt werden. Vorzugsweise arbeitet man bei Drucken zwischen 1 und 100 at und bei Temperaturen zwischen  $-80^{\circ}$  und  $200^{\circ}$ , vor allem zwischen Raumtemperatur und  $+100^{\circ}$ . Die Umsetzung wird zweckmäßig in Gegenwart eines Lösungsmittels, wie Wasser, Methanol, Äthanol, Isopropanol, n-Butanol, Äthylacetat, Dioxan, Essigsäure oder Tetrahydrofuran durchgeführt; man kann auch Gemische dieser Lösungsmittel untereinander anwenden.

Als Reduktionsmethode ist ferner die Umsetzung mit naszierendem Wasserstoff anwendbar. Diesen kann man beispielsweise durch Behandlung von Metallen mit Säuren oder Basen erzeugen. So kann man z. B. ein Gemisch von Zink mit Säure oder Alkyl-lauge, von Eisen mit Salzsäure oder Essigsäure oder von Zinn mit Salzsäure verwenden. Geeignet ist auch die Verwendung von

BAD ORIGINAL

- 52 -

409823/1086

Natrium oder einem anderen Alkalimetall in einem niederen Alkohol wie Äthanol, Isopropanol oder Butanol.

Man kann ferner eine Aluminium-Nickel-Legierung in alkalisch-wässriger Lösung, gegebenenfalls unter Zusatz von Äthanol, verwenden. Auch Natrium- oder Aluminiumamalgam in wässrig-alkoholischer oder wässriger Lösung sind zur Erzeugung des naszierenden Wasserstoffs geeignet. Die Umsetzung kann auch in heterogener Phase durchgeführt werden, wobei man zweckmäßig eine wässrige und eine Benzol- oder Toluol-Phase verwendet. Die angewendeten Reaktionstemperaturen liegen zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels.

Nach den beiden zuletzt genannten Methoden werden vorzugsweise Verbindungen der Formel I mit  $R^2 = (H, OH)$  oder  $(H, \text{Acyloxy})$  mit bis zu 4 C-Atomen) hergestellt.

Eine bevorzugte Variante des erfindungsgemäßen Herstellungsverfahrens der Verbindungen der Formel I ( $R^2$  und  $R^6$  ungleich H;  $R^3 = R^4 = H$  oder gemeinsam = O) ist die Umsetzung einer Verbindung der Formel VII ( $c = 1, d = 0, R^2$  ungleich H,  $R^3 = R^4 = H$  oder gemeinsam = O), erhältlich aus 1- $R^{19}O$ -4- $R^{10}O$ -2,3-epoxycyclopentan und einem Amin der Formel VIII ( $e = 0, f = 1, R^2$  ungleich H,  $R^3 = R^4 = H$  oder gemeinsam = O) mit einer Verbindung der Formel VI ( $a = 0, b = 1, U = Br$  oder J) insbesondere in Gegenwart von  $Ag_2O$ . Eine weitere bevorzugte Ausführungsform zur Herstellung von Verbindungen der Formel I ( $R^2 = H$ ) ist die Umsetzung einer Verbindung der Formel II ( $R^{10} = \text{tert.-Butoxycarbonyl}, R^8 = R^{19}, R^9 = R^{10}, R^7 = R^3$ ), erhältlich aus 1- $R^{19}O$ -4- $R^{20}O$ -2,3-epoxycyclopentan mit einem Amin der Formel VIII ( $e = 0, f = 1, R^2 = H$ ), anschließende Reaktion mit tert.-Butyloxycarbonylazid und O-Alkylierung mit einer Verbindung der Formel VI ( $a = 0, b = 1, U = Br$  oder J), mit einem solvolysierenden Mittel. Verbindungen der Formel I ( $R^2$  ungleich H,  $R^3 = OH$ ) erhält man insbesondere durch Umsetzen einer Verbindung der Formel II ( $R^8 = R^{19}, R^9 = R^{20}, R^{10} = R^2$

ungleich H,  $R^7 = OR^8$ , vorzugsweise Tetrahydropyranyloxy), erhältlich aus 1- $R^{19}O$ -4- $R^{20}O$ -2,3-epoxycyclopentan durch Umsetzen mit einem Amin, das sonst der Formel VIII ( $e = 0$ ,  $f = 1$ ,  $R^2$  ungleich H) entspricht, welches aber an Stelle von  $R^3$  eine  $OR^8$ -, vorzugsweise eine Tetrahydropyranyloxy-Gruppe enthält und O-Alkylierung mit einer Verbindung der Formel VI ( $a = 0$ ,  $b = 1$ ,  $U = Br$  oder  $J$ ).

In den so erhaltenen Verbindungen der Formel I können die Reste  $R^6$  ungleich H durch Behandeln mit hydrolysierenden Mitteln in Gegenwart einer Säure oder einer Base oder mit hydrogenolysierenden Mitteln in Wasserstoff umgewandelt werden. Insbesondere werden Benzyloxygruppen durch Behandeln mit Säuren, vorzugsweise Lewisäuren wie  $BF_3$  und  $H_2O$  in Hydroxygruppen umgewandelt.

Die Verbindungen der Formel I haben, wie bereits erläutert, im allgemeinen mehrere Asymmetriezentren, stets aber wenigstens zwei. Sie werden daher meist als Gemische verschiedener stereoisomerer Formen erhalten, d. h. als Racemate oder in der Regel als Gemische von Racematen. Da verschiedene Racemate zueinander diastereomer sind, können sie aufgrund ihrer unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften aus ihren Gemischen isoliert und rein erhalten werden, beispielsweise durch Umkristallisieren aus geeigneten Lösungsmitteln (wobei insbesondere anstelle der Verbindungen selbst, gut kristallisierende Derivate eingesetzt werden können), durch destillative Trennung, insbesondere aber mit Hilfe chromatographischer Methoden, wobei sowohl adsorptionschromatographische oder verteilungschromatographische Methoden als auch Mischformen in Frage kommen.

BAD ORIGINAL

Die Racemate können nach einer Vielzahl bekannter Methoden, wie sie in der Literatur angegeben sind, in ihre optischen Antipoden getrennt werden. Die Methode der chemischen Trennung ist zu bevorzugen. Danach werden aus dem racemischen Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Hilfsmittel Diastereomere gebildet.

So kann man gegebenenfalls eine optisch aktive Base mit der Carboxylgruppe oder eine optisch aktive Säure mit der Aminogruppe einer Verbindung der Formel I umsetzen. Zum Beispiel kann man diastereomere Salze der Verbindungen der Formel I mit optisch aktiven Aminen, wie Chinin, Chinchonidin, Brucin, Cinchonin, Hydroxyhydrindamin, Morphin, 1-Phenyläthylamin, 1-Naphthyläthylamin, Phenyl-oxynaphthylmethylamin, Chinidin, Strychnin, basischen Aminosäuren, wie Lysin, Arginin, Aminosäureestern, oder mit optisch aktiven Säuren, wie (+)- und (-)-Weinsäure, Dibenzoyl-(+)- und (-)-weinsäure, Diacetyl-(+)- und (-)-weinsäure, Camphersäure,  $\beta$ -Camphersulfonsäure, (+)- und (-)-Mandelsäure, (+)- und (-)-Äpfelsäure, (+)- und (-)-2-Phenylbuttersäure, (+)- und (-)-Dinitrodiphenlsäure oder (+)- und (-)-Milchsäure bilden. In ähnlicher Weise lassen sich Ester-Diastereomere durch Veresterung von Verbindungen der Formel I ( $R^1 = H$ ) mit optisch aktiven Alkoholen, wie Borneol, Menthol, Octanol-2, herstellen. Der Unterschied in der Löslichkeit der anfallenden diastereomeren Salze bzw. Ester erlaubt die selektive Kristallisation der einen Form und die Regeneration der jeweiligen optisch aktiven Verbindungen aus dem Gemisch.

Die Hydroxysäuren und -ester der Formel I ( $R^6 = H$  und/oder  $R^3 = OH$ ) können ferner durch Veresterung mit einer der oben angeführten optisch aktiven Säuren in geeignete diastereomere Ester umgewandelt werden, die sich aufgrund ihrer

BAD ORIGINAL

unterschiedlichen Löslichkeiten trennen lassen. Die optisch aktiven Verbindungen der Formel I werden jeweils durch Verseifen des reinen Diastereomeren gewonnen. Man kann aber auch zunächst mit Phthalsäure- oder Bernsteinsäureanhydrid die sauren Phthalsäure- bzw. Bernsteinsäureester darstellen und die so gewonnenen zweibasigen Säuren mit einer der oben angegebenen, optisch aktiven Basen in die diastereomeren Salze überführen und aus diesen die reinen Enantiomeren gewinnen.

Besonders vorteilhaft ist die Trennung der Racemate bzw. Racemat-Gemische mit Hilfe von chromatographischen Methoden. Man kann entweder optisch aktive Trägermaterialien, wie z. B. Weinsäure, Stärke, Rohrzucker, Cellulose oder acetylierte Cellulose und optisch inaktive und/oder optisch aktive Laufmittel zur Trennung in die reinen Enantiomeren verwenden oder ein optisch inaktives Trägermaterial, wie z. B. Kieselgel oder Aluminiumoxid in Kombination mit einem optisch aktiven Laufmittel. Die optischen Antipoden können auch biochemisch unter Anwendung selektiver, enzymatischer Reaktionen getrennt werden. So kann man die racemischen Säuren der Formel I ( $R^1 = H$ ) einer Oxidase oder gegebenenfalls Decarboxylase aussetzen, die durch Oxidation oder Decarboxylierung eine Form zerstört, während die andere Form unverändert bleibt. Möglich ist ferner die Verwendung einer Hydrolase bei einem funktionellen Säurederivat des racemischen Gemischs zur bevorzugten Bildung einer optisch aktiven Form. So kann man Ester oder Amide der Säuren der Formel I ( $R^1 = H$ ) der Einwirkung einer Hydrolase aussetzen, welche das eine Enantiomere selektiv verseift und das andere unverändert läßt.

Weiterhin ist es natürlich möglich, optisch aktive Verbindungen nach den beschriebenen Methoden zu erhalten, indem man Ausgangsstoffe verwendet, die bereits optisch aktiv sind.

BAD ORIGINAL

Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel I, in denen die  $\text{-NR}^2\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4\text{-C}_{\text{r}}\text{H}_{2\text{r}}\text{R}^5$ -Gruppe und die  $\text{-O-(CH}_2)_m\text{-(CX}_2)_n\text{-(CH}_2)_p\text{-COOR}^1$ -Gruppe trans-ständig sind. Solche Verbindungen der Formel I erhält man beispielsweise auf dem folgenden Reaktionsweg. 1,4-Di- $\text{R}^6\text{O-2,3-epoxycyclopentane}$  ( $\text{R}^6$  ungleich H) wird mit  $\text{R}^2\text{NH}_2$  unter Aufspaltung des Epoxidringes umgesetzt. Das erhaltene 1,4-Di- $\text{R}^6\text{O-2-hydroxy-3-R}^2\text{-NH-cyclopentan}$ , in dem die Substituenten an den C-Atomen 2 und 3 trans-ständig sind, wird mit tert.-Butyloxycarbonylazid und dann mit  $\text{U-(CH}_2)_m\text{-(CX}_2)_n\text{-(CH}_2)_p\text{-COOR}^1$  ( $\text{R}^1$  ungleich H) umgesetzt, die erhaltene Verbindung nach Abspalten der tert.-Butyloxycarbonylgruppe mit  $\text{R}^5\text{-C}_{\text{r}}\text{H}_{2\text{r}}\text{-OR}^3\text{R}^4\text{-CH}_2\text{-U}$  (Formel IX;  $g = 0$ ,  $n = 1$ ) umgesetzt und die Reste  $\text{R}^6$  gegebenenfalls in andere Reste  $\text{R}^6$  umgewandelt.

Wird nun eine Verbindung der Formel I oder eine Vorstufe mit bestimmten sterischen Verhältnissen an einem oder mehreren C-Atomen in eine Verbindung der Formel I bzw. eine andere Verbindung der Formel I unter Ausbildung eines neuen Asymmetriezentrums umgewandelt, so läßt sich durch geeignete Reaktionsführung erreichen, daß dieses C-Atom überwiegend eine bestimmte, vorzugsweise die gewünschte Konfiguration aufweist.

Man kann beispielsweise vom 1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -Dibenzyloxy-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -epoxycyclopentan ausgehen, wie oben beschrieben, zum 1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -Dibenzyloxy-2 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ - $\text{NR}^2\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4\text{-C}_{\text{r}}\text{H}_{2\text{r}}\text{-R}^5$ -cyclopentan gelangen, welches nach O-Alkylierung mit einer Verbindung der Formel VI ( $a = 0$ ,  $b = 1$ ) und saurer Hydrolyse ein 1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -Dihydroxy-2 $\alpha$ - $\text{O(CH}_2)_m\text{-(CX}_2)_n\text{-(CH}_2)_p\text{-COOH-3}\beta\text{-NR}^2\text{CH}_2\text{-R}^3\text{R}^4\text{C}_{\text{r}}\text{H}_{2\text{r}}\text{-R}^5$ -cyclopentan der Formel I liefert.

BAD ORIGINAL

Die neuen Verbindungen können im Gemisch mit festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Arzneimittelträgern als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägersubstanzen kommen solche organischen oder anorganischen Stoffe in Frage, die für die parenterale, enterale oder topikale Applikation geeignet sind und die mit den neuen Verbindungen nicht in Reaktion treten, wie beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyäthylenglykole, Gelatine, Lactose, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline, Cholesterin. Zur parenteralen Applikation dienen insbesondere Lösungen, vorzugsweise ölige oder wäßrige Lösungen, sowie Suspensionen, Emulsionen oder Implantate. Für die enterale Applikation eignen sich Tabletten, Dragees, Sirupe, Säfte oder Suppositorien, für die topikale Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die angegebenen Zubereitungen können gegebenenfalls sterilisiert oder mit Hilfsstoffen, wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- oder Metzmitteln, Emulgatoren, Salzen zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffen versetzt werden.

Die Substanzen werden vorzugsweise in einer Dosierung von 0,1 bis 2000 mg pro Dosierungseinheit verabreicht.

Die im folgenden angegebenen IR-Spektren wurden mit Perkin Elmer 6 als Film aufgenommen, und die NMR-Spektren mit Varian HA 100 oder A 60 in  $\text{CDCl}_3$  gegen Tetramethylsilan als inneren Standard gemessen; die Massenspektren wurden mit dem Gerät Varian CH-7 aufgenommen.

BAD ORIGINAL  
- 58 -

409823/1086

## Beispiel 1

Man löst 2 g 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-oxoheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxy-cyclopentan (erhältlich aus 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-oxoheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxy-cyclopentan; siehe Beispiel Ca) in 48 ml trockenem Benzol, setzt 8 ml einer 45 prozentigen ätherischen BF<sub>3</sub>-Lösung zu, rührt 3 Tage bei 30°, gibt nochmals 8 ml einer 45 prozentigen ätherischen BF<sub>3</sub>-Lösung zu, rührt weitere 3 Tage bei 35°, gießt in 300 ml wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, enthaltend 20 g NaHCO<sub>3</sub>, wäscht dreimal mit je 40 ml CHCl<sub>3</sub>, destilliert das Wasser ab, kocht den Rückstand 2,5 Stunden mit 500 ml CHCl<sub>3</sub>, filtriert die CHCl<sub>3</sub>-Lösung, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-oxoheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol als farbloses Öl;

IR-Spektrum: Bande bei 1 715 und 3 350 cm<sup>-1</sup>;

Massenspektrum: Molpeak bei 373 m/c,  
peak bei 274 m/c;

NMR-Spektrum: Signale bei 0,9 ppm (Triplett) und 2,6 ppm.

Analog erhält man aus

2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-hexylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxy-cyclopentan,

2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxy-cyclopentan,

2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-octylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxy-cyclopentan,

2 $\alpha$ -(6-Carboxypentyloxy)-3-N-nonylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxy-cyclopentan,

2 $\alpha$ -(6-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxyheptylamino)-1,4-dibenzyloxy-cyclopentan,

2 $\alpha$ -(6-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxynonylamino)-1,4-dibenzyloxy-cyclopentan,

2 $\alpha$ -(6-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxy-2-methylheptylamino)-1,4-dibenzyloxy-cyclopentan,

2 $\alpha$ -(6-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxy-2-methylnonylamino)-1,4-dibenzyloxy-cyclopentan,



- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxy-6,6-dimethylheptylamino)-1,4-dibenzyloxycyclopentan,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxy-8,8-dimethylnonylamino)-1,4-dibenzyloxycyclopentan,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxy-3,3-dimethylheptylamino)-1,4-dibenzyloxycyclopentan,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxy-3,3-dimethylnonylamino)-1,4-dibenzyloxycyclopentan,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxy-2,6,6-trimethylheptylamino)-1,4-dibenzyloxycyclopentan,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxy-2,8,8-trimethylnonylamino)-1,4-dibenzyloxycyclopentan,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxy-3,3,6,6-tetramethylheptylamino)-1,4-dibenzyloxycyclopentan,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxy-3,3,8,8-tetramethylnonylamino)-1,4-dibenzyloxycyclopentan,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxy-2,3,3,6,6-pentamethylheptylamino)-1,4-dibenzyloxycyclopentan,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxy-2,3,3,8,8-pentamethylnonylamino)-1,4-dibenzyloxycyclopentan,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxy-2-phenyläthylamino)-1,4-dibenzyloxycyclopentan,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxy-3-phenylpropylamino)-1,4-dibenzyloxycyclopentan,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxy-4-phenylbutylamino)-1,4-dibenzyloxycyclopentan,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxy-5-phenylpentylamino)-1,4-dibenzyloxycyclopentan,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxy-2-methyl-3-phenylpropylamino)-1,4-dibenzyloxycyclopentan,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxy-2-methyl-5-phenylpentylamino)-1,4-dibenzyloxycyclopentan,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-3-phenylpropylamino)-1,4-dibenzyloxycyclopentan,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-5-phenylpentylamino)-1,4-dibenzyloxycyclopentan,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-3-phenylpropylamino)-1,4-dibenzyloxycyclopentan,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-5-phenylpentylamino)-1,4-dibenzyloxycyclopentan,

- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxy-7,7,7-trifluorheptylamino)-1,4-dibenzyloxy-cyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxy-9,9,9-trifluornonylamino)-1,4-dibenzyloxy-cyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxy-2-methyl-7,7,7-trifluorheptylamino)-1,4-dibenzyloxy-cyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxy-2-methyl-9,9,9-trifluorheptylamino)-1,4-dibenzyloxy-cyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxy-2-p-tolyläthylamino)-1,4-dibenzyloxy-cyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxy-3-p-tolylpropylamino)-1,4-dibenzyloxy-cyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxy-4-p-tolylbutylamino)-1,4-dibenzyloxy-cyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxy-2-methyl-2-p-tolyläthylamino)-1,4-dibenzyloxy-cyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxy-2-methyl-3-p-tolylpropylamino)-1,4-dibenzyloxy-cyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxy-2-methyl-4-p-tolylbutylamino)-1,4-dibenzyloxy-cyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-3-p-tolylpropylamino)-1,4-dibenzyloxy-cyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-4-p-tolylbutylamino)-1,4-dibenzyloxy-cyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3-N-(2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-4-p-tolylbutylamino)-1,4-dibenzyloxy-cyclopentan,

durch Umsetzen mit BF<sub>3</sub>:

- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-hexylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-octylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-nonylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxyheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxynonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-2-methylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-2-methylnonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-6,6-dimethylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,

- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-8,8-dimethylnonyl-  
amino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-3,3-dimethylheptyl-  
amino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-3,3-dimethylnonyl-  
amino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-2,6,6-trimethylheptyl-  
amino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-2,8,8-trimethylnonyl-  
amino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-  
heptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-3,3,8,8-tetramethyl-  
nonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-2,3,3,6,6-pentamethyl-  
heptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-2,3,3,8,8-pentamethyl-  
nonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-2-phenyläthylamino)-  
1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-3-phenylpropylamino)-  
1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-4-phenylbutylamino)-  
1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-5-phenylpentylamino)-  
1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-2-methyl-3-phenyl-  
propylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-2-methyl-5-phenyl-  
pentylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-3-phenyl-  
propylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-5-phenyl-  
pentylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-3-  
phenylpropylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-5-  
phenylpentylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-7,7,7-trifluorheptyl-  
amino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-9,9,9-trifluornonyl-  
amino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,

BAD ORIGINAL

- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-2-methyl-7,7,7-trifluor-heptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-2-methyl-9,9,9-trifluor-nonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-2-p-tolyläthylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-3-p-tolylpropylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-4-p-tolylbutylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-2-methyl-2-p-tolyl-äthylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-2-methyl-3-p-tolyl-propylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-2-methyl-4-p-tolyl-butylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-3-p-tolylpropylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-4-p-tolylbutylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-4-p-tolylbutylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol.

#### Beispiel 2

Man löst 5,5 g 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyl)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-oxoheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzoyloxy-cyclopentan in 60 ml Äthylacetat, gibt 2 g fünfprozentigen Pd-C-Katalysator zu und hydriert bei 30° und Normaldruck. Man filtriert nach Aufnahme der berechneten Menge H<sub>2</sub>, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-oxoheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol.

IR-Spektrum: Bande bei 1 715 und 3 350 cm<sup>-1</sup>;

Massenspektrum: Molpeak bei 373 m/c,  
peak bei 274 m/c;

NMR-Spektrum: Signale bei 0,9 ppm (Triplett) und 2,6 ppm.

Analog erhält man aus

- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-hexylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,  
 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,  
 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-octylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,  
 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-nonylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,  
 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-methylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,  
 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-methylnonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,  
 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-äthylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,  
 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-äthylnonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,  
 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-propylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,  
 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-butylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,  
 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2,6,6-trimethylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,  
 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2,3,3-trimethylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,  
 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(3,3,6,6-tetramethylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,  
 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2,3,3,6,6-pentamethylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,  
 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxyheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,  
 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxynonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,  
 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,  
 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methylnonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,  
 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-6,6-dimethylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,  
 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-8,8-dimethylnonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,

- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-3,3-dimethylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxy-cyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-3,3-dimethylnonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxy-cyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2,6,6-trimethylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxy-cyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2,8,8-trimethylnonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxy-cyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-3,3,6,6-tetramethylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxy-cyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-3,3,8,8-tetramethylnonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxy-cyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2,3,3,6,6-pentamethylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxy-cyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2,3,3,8,8-pentamethylnonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxy-cyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-phenyl- $\beta$ ethylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxy-cyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-3-phenylpropylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxy-cyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-4-phenylbutylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxy-cyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-5-phenylpentylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxy-cyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methyl-3-phenylpropylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxy-cyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methyl-5-phenylpentylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxy-cyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-3-phenylpropylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxy-cyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-5-phenylpentylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxy-cyclopentan,

BAD ORIGINAL

- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-3-phenylpropylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-5-phenylpentylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-7,7,7-trifluorheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-9,9,9-trifluornonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methyl-7,7,7-trifluorheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methyl-9,9,9-trifluorheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-p-tolyl- $\alpha$ thylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-3-p-tolyl-propylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-4-p-tolyl-butylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methyl-2-p-tolyl $\alpha$ thylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methyl-3-p-tolylpropylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methyl-4-p-tolylbutylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-3-p-tolylpropylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-4-p-tolylbutylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-4-p-tolylbutylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,

durch Umsetzen mit Wasserstoff:

BAD ORIGINAL

- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-hexylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-octylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-nonylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-methylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-methylnonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-ethylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-ethylnonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-propylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-butylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2,6,6-trimethylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2,3,3-trimethylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(3,3,6,6-tetramethylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2,3,3,6,6-pentamethylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxyheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxynonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methylnonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-6,6-dimethylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-8,8-dimethylnonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-3,3-dimethylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-3,3-dimethylnonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,

BAD ORIGINAL



- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2,6,6-trimethylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2,8,8-trimethylnonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-3,3,6,6-tetramethylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-3,3,8,8-tetramethylnonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2,3,3,6,6-pentamethylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2,3,3,8,8-pentamethylnonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-phenyl $\alpha$ ethylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-3-phenylpropylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-4-phenylbutylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-5-phenylpentylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methyl-3-phenylpropylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methyl-5-phenylpentylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-3-phenylpropylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-5-phenylpentylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-3-phenylpropylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-5-phenylpentylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-7,7,7-trifluorheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-9,9,9-trifluornonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,

BAD ORIGINAL

- 68 -

409823/1086

- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methyl-7,7,7-trifluorheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methyl-9,9,9-trifluorheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-p-tolyl-äthylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-3-p-tolyl-propylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-4-p-tolyl-butylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methyl-2-p-tolyläthylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methyl-3-p-tolylpropylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methyl-4-p-tolylbutylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-3-p-tolylpropylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-4-p-tolylbutylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,
- 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-4-p-tolylbutylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol.

### Beispiel 3

Man löst 4,3 g 2 $\alpha$ -(5-Oxopentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -diacetoxycyclopentan (erhältlich aus 1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -Dibenzyl-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -epoxycyclopentan durch Umsetzen mit Methylamin, Reaktion des Produktes mit tert.-Butyloxycarbonylazid, Umsetzen mit 6-Bromhexanal, saure Abspaltung der tert.-Butyloxycarbonylgruppe mit CF<sub>3</sub>COOH, Alkylierung mit 1-Jodheptan, Umsetzen des Reaktionsproduktes mit BF<sub>3</sub> und anschließende Acetylierung mit Acetanhydrid) in 20 ml Eisessig, tropft unter Rühren eine Lösung von 0,4 g CrO<sub>3</sub> in 4 ml Eisessig zu, rührt 2 Stunden, gießt in 100 ml 20 prozentige wässrige NaOH, extrahiert dreimal mit je 40 ml CHCl<sub>3</sub>, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes (Kieselgel/Benzol) 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -diacetoxycyclopentan.

BAD ORIGINAL

2259260

- 69 -

Beispiel 4

70

Man löst 3,4 g 2 $\alpha$ -(5-Cyanpentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol (erhältlich aus 1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -Dibenzylloxy-2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -epoxycyclopentan durch Umsetzen mit Methylamin, Reaktion des Produktes mit tert.-Butyloxycarbonylazid, Umsetzen mit 6-Bromhexansäurenitril, saure Abspaltung der tert.-Butoxycarbonylgruppe mit CF<sub>3</sub>COOH, Alkylierung mit 1-Jodheptan, Umsetzen des Reaktionsproduktes mit BF<sub>3</sub>) in einer Mischung aus 20 ml Dioxan und 10 ml konzentrierter Salzsäure, kocht 2 Stunden, destilliert das Lösungsmittel ab, nimmt den Rückstand in Wasser auf, stellt durch Zugabe von Natriumbicarbonat auf pH 7 ein, destilliert das Lösungsmittel ab, trocknet und pulvert den erhaltenen Rückstand, kocht mit CHCl<sub>3</sub> aus, trocknet den Extrakt über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptyl-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol.

IR-Spektrum: Banden bei 1 570, 2 000 und 3 350 cm<sup>-1</sup>;

Massenspektrum: Molpeak bei 359 m/c,  
peak bei 274 m/c;

NMR-Spektrum: Signale bei 0,9 ppm (Triplett) und 2,65 ppm.

Analog erhält man aus

2 $\alpha$ -(1-Cyanmethyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,

2 $\alpha$ -(2-Cyanäthyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,

2 $\alpha$ -(3-Cyanpropyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,

2 $\alpha$ -(4-Cyanbutyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,

2 $\alpha$ -(6-Cyanhexyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,

2 $\alpha$ -(7-Cyanheptyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,

2 $\alpha$ -(8-Cyanoctyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,

2 $\alpha$ -(1-Cyanmethyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxyheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,

409823/1086

- 70 -

BAD ORIGINAL

- 2 $\alpha$ -(2-Cyanäthyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxyheptylamino)-  
1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(3-Cyanpropyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxyheptylamino)-  
1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(4-Cyanbutyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxyheptylamino)-  
1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(6-Cyanhexyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxyheptylamino)-  
1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(7-Cyanheptyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxyheptylamino)-  
1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(8-Cyanoctyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxyheptylamino)-  
1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(1-Cyanmethyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxynonylamino)-  
1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(2-Cyanäthyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxynonylamino)-  
1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(3-Cyanpropyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxynonylamino)-  
1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(4-Cyanbutyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxynonylamino)-  
1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(6-Cyanhexyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxynonylamino)-  
1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(7-Cyanheptyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxynonylamino)-  
1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(8-Cyanoctyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxynonylamino)-  
1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(1-Cyanmethyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methyl-  
heptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(2-Cyanäthyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methyl-  
heptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(3-Cyanpropyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methyl-  
heptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(4-Cyanbutyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methyl-  
heptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(6-Cyanhexyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methyl-  
heptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(7-Cyanheptyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methyl-  
heptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(8-Cyanoctyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methyl-  
heptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,

2 $\alpha$ -(1-Cyanmethyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methylnonyl-  
 amino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
 2 $\alpha$ -(2-Cyanäthyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methylnonyl-  
 amino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
 2 $\alpha$ -(3-Cyanpropyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methylnonyl-  
 amino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
 2 $\alpha$ -(4-Cyanbutyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methylnonyl-  
 amino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
 2 $\alpha$ -(6-Cyanhexyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methylnonyl-  
 amino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
 2 $\alpha$ -(7-Cyanheptyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methylnonyl-  
 amino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
 2 $\alpha$ -(8-Cyanoctyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methylnonyl-  
 amino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,

durch saure Hydrolyse mit Schwefelsäure

2 $\alpha$ -(1-Carboxymethyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-  
 1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
 2 $\alpha$ -(2-Carboxyäthyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -  
 cyclopentandiol,  
 2 $\alpha$ -(3-Carboxypropyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -  
 cyclopentandiol,  
 2 $\alpha$ -(4-Carboxybutyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -  
 cyclopentandiol,  
 2 $\alpha$ -(6-Carboxyhexyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -  
 cyclopentandiol,  
 2 $\alpha$ -(7-Carboxyheptyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -  
 cyclopentandiol,  
 2 $\alpha$ -(8-Carboxyoctyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -  
 cyclopentandiol,  
 2 $\alpha$ -(1-Carboxymethyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxyheptylamino)-  
 1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
 2 $\alpha$ -(2-Carboxyäthyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxyheptylamino)-  
 1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
 2 $\alpha$ -(3-Carboxypropyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxyheptylamino)-  
 1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
 2 $\alpha$ -(4-Carboxybutyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxyheptylamino)-  
 1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,

BAD ORIGINAL

409823/1086

- 2 $\alpha$ -(6-Carboxyhexyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxyheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(7-Carboxyheptyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxyheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(8-Carboxyoctyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxyheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(1-Carboxymethyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxynonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(2-Carboxyäthyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxynonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(3-Carboxypropyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxynonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(4-Carboxybutyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxynonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(6-Carboxyhexyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxynonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(7-Carboxyheptyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxynonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(8-Carboxyoctyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxynonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(1-Carboxymethyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(2-Carboxyäthyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(3-Carboxypropyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(4-Carboxybutyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(6-Carboxyhexyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(7-Carboxyheptyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(8-Carboxyoctyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(1-Carboxymethyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methylnonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(2-Carboxyäthyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methylnonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(3-Carboxypropyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methylnonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,

BAD ORIGINAL

2259260

74

2 $\alpha$ -(4-Carboxybutyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methyl-nonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(6-Carboxyhexyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methyl-nonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(7-Carboxyheptyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methyl-nonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2 $\alpha$ -(8-Carboxyoctyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methyl-nonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol.

#### Beispiel 5

Man kocht 3,58 g 2 $\alpha$ -(5-Carbamoylpentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol (erhältlich aus 1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -Dibenzoyloxy-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -epoxycyclopentan durch Umsetzen mit Methylamin, Reaktion des Produktes mit tert.-Butyloxycarbonylazid, Umsetzen mit 6-Bromhexansäureamid, saure Abspaltung der tert.-Butyloxycarbonylgruppe mit CF<sub>3</sub>COOH, Alkylierung mit 1-Jodheptan, Umsetzen des Reaktionsproduktes mit BF<sub>3</sub>) 3 Stunden in 50 ml 4n wässriger Natronlauge, neutralisiert nach dem Abkühlen mit 4n Salzsäure, destilliert das Lösungsmittel ab, kocht den getrockneten und gepulverten Rückstand mit CHCl<sub>3</sub> aus; trocknet den Extrakt über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptyl-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,

IR-Banden bei 1570, 2600 und 3350 cm<sup>-1</sup>;

NMR-Spektrum: Signale bei 0,9 ppm (Triplett) und 2,65 ppm;

Massenspektrum: Molpeak bei 359 m/e, peak bei 274 m/e.

#### Beispiel 6

Analog Beispiel 5 erhält man aus 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol durch basische Verseifung mit NaOH 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol.

409823/1086

BAD ORIGINAL

## Beispiel 7

Man gibt zur kochenden Lösung von 4,42 g 2-{5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -Dihydroxy-2 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methylheptylamino)-cyclopentyl-(1 $\alpha$ )-oxy]-pentyl}-4,4-dimethyl- $\triangle^2$ -oxazolidin (erhältlich aus 1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -Dibenzyl-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -epoxycyclopentan durch Umsetzen mit Methylamin, Reaktion des Produktes mit tert.-Butyloxycarbonylazid, Umsetzen mit 2-(5-Brompentyl)- $\triangle^2$ -oxazolidin, welches aus 6-Bromhexansäure und 2-Amino-2-propanol herstellbar ist, saure Abspaltung der tert.-Butyloxycarbonylgruppe mit CF<sub>3</sub>COOH, Alkylierung mit 1-Jodheptanon-(2), Umsetzen mit Methylmagnesiumiodid und hydrogenclytische Abspaltung der beiden Benzylgruppen) in 30 ml Aethanol, 30 ml 4n Schwefelsäure tropfenweise zu, kocht weitere 2 Stunden, destilliert das Aethanol ab, neutralisiert die wässrige Phase mit Natriumbicarbonat, destilliert das Lösungsmittel ab, extrahiert den getrockneten und gepulverten Rückstand mit CHCl<sub>3</sub>, trocknet über MgSO<sub>4</sub>, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes (Kieselgel/Benzol) 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyl-oxo)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol.

## Beispiel 8

Man gibt zu 0,58 g 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyl-oxo)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-oxoheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyl-oxycyclopentan, gelöst in einem Gemisch aus 7 ml CH<sub>3</sub>OH und 4 ml Tetrahydrofuran 0,04 g NaBH<sub>4</sub>, rührt 1,75 Stunden bei Raumtemperatur, gießt in 20 ml H<sub>2</sub>O, extrahiert dreimal mit je 20 ml CHCl<sub>3</sub>, wäscht die organische Phase einmal mit 20 ml H<sub>2</sub>O, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes (Kieselgel/CHCl<sub>3</sub> : Aceton = 1 : 1) 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyl-oxo)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxyheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyl-oxycyclopentan als farbloses Öl;



2259260

- 76 -

76

IR-Spektrum: Banden bei 700, 740, 1735 und  $3450\text{ cm}^{-1}$ ;  
Massenspektrum: Molpeak bei 583 m/e,  
peaks bei 538, 492 und 462 m/e  
NMR-Spektrum: Signale bei 1,3 (Triplett), 2,45, 4,2  
(Quartett), 4,65 und 7,5 ppm.

#### Beispiel 9

Man kocht 6,7 g 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -di-p-tolylsulfonyloxycyclopentan (erhältlich aus 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol und p-Toluolsulfonsäurechlorid) 2 Stunden in einem Gemisch aus 1,1 g KOH 2 ml H<sub>2</sub>O und 25 ml Dimethylformamid, gießt nach dem Erkalten in 100 ml gesättigte NaCl-Lösung, neutralisiert mit verdünnter Salzsäure, extrahiert dreimal mit CHCl<sub>3</sub>, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes (Kieselgel/CHCl<sub>3</sub>: Aceton = 1 : 1) 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\beta$ ,4 $\beta$ -cyclopentandiol als Öl.

#### Beispiel 10

Man rührt 3,9 g 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-chlorheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol, (erhältlich aus 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan durch Umsetzen mit 2-Chlor-1-jodheptan und anschließende saure Hydrolyse) 1 Stunde bei Raumtemperatur mit einer wässrigen Suspension aus frisch gefälltem Silberoxid (herstellbar aus 2,5 g AgNO<sub>3</sub> und überschüssiger NaOH in wässriger Lösung),

BAD ORIGINAL

409823/1086

2259260

- 76 -

77

filtriert, wäscht den Rückstand zweimal mit je 10 ml Methanol und dreimal mit je 10 ml  $\text{CHCl}_3$ , extrahiert das mit verdünnter wässriger  $\text{HCl}$  neutralisierte Filtrat dreimal mit je 20 ml  $\text{CHCl}_3$ , vereinigt die organischen Phasen, destilliert das Lösungsmittel nach Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  ab und erhält nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxyheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol als Öl,

IR-Spektrum: Banden bei 1720 und 3650  $\text{cm}^{-1}$ ;

Massenspektrum: Molpeak bei 375 m/e,  
peak bei 274 m/e;

NMR-Spektrum: Signale bei 0,85 ppm (Triplett) und  
2,2 ppm (Triplett).

#### Beispiel 11

Man löst 4,62 g 2-Brom-3-N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzoyloxycyclopentan (erhältlich aus 1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -Dibenzoyloxy-2-cyclopenten durch Addition von  $\text{Br}_2$  und Umsetzen mit 1 Äquivalent Methyl-heptylamin) in 100 ml trockenem Dimethylformamid, gibt 4,8 g 6-Hydroxyhexansäureäthylester zu, suspendiert in diesem Gemisch 15 g frisch hergestelltes Silberoxid, rührt im Dunkeln 36 Stunden bei 80 - 90°, filtriert nach dem Abkühlen ab, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes (Kieselgel/Benzol) 2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzoyloxycyclopentan,

BAD ORIGINAL

409823/1086

2259260

- 27 -

78

#### Beispiel 12

Man kocht 20 g 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxycyclopentan mit 7,65 g n-Heptylbromid 5 Stunden in 160 ml trockenem Aethanol, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes (Kieselgel/Benzol : CHCl<sub>3</sub> = 1 : 1) 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxycyclopentan, HBr-Salz, F = 85 - 87°.

Analog erhält man aus 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxycyclopentan durch Umsetzen mit 1-Brom-heptanon-(2):

2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-oxoheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxycyclopentan,

IR-Spektrum: Banden bei 700, 740, 1715 und 1735 cm<sup>-1</sup>;

Massenspektrum: Molpeak bei 581 m/e  
peaks bei 536 und 482 m/e

NMR-Spektrum: Signale bei 3,4 ppm und 8,8 ppm.

#### Beispiel 13

Man kocht 5,3 g 2-(5-Carbäthoxypentyloxy)-3-brom-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxycyclopentan (erhältlich aus 1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -Dibenzyloxy-2-cyclopentan durch Addition von Br<sub>2</sub> und Umsetzen des Produktes mit dem Na-Alkoholat des 6-Hydroxyhexansäureäthylesters) 4 Stunden mit 1,4 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 1,2 g Methyl-heptylamin in Dimethylformamid, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes (Kieselgel/Benzol : CHCl<sub>3</sub> = 1 : 1) 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxycyclopentan, HBr-Salz, F. = 85 - 87°.

BAD ORIGINAL

409823/1086

## Beispiel 14

Man leitet in eine Lösung von 3,6 g 2α-(5-Carboxypentyloxy)-3β-N-methyl-N-heptylamino-1α,4α-cyclopentandiol in 40 ml trockenem Aethanol während 4 Stunden trockenes HCl-Gas ein, läßt 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes (Kieselgel/Benzol : CHCl<sub>3</sub> = 1 : 1) 2α-(5-Carbäthoxy-pentyloxy)-3β-N-methyl-N-heptylamino-1α,4α-cyclopentandiol.

IR-Spektrum: Banden bei 1730 und 3450 cm<sup>-1</sup>;

Massenspektrum: Molpeak bei 387 m/e, peak bei 302 m/e;

NMR-Spektrum: Signale bei 1,25 ppm (Triplett), 2,35 ppm und 4,13 ppm (Quartett).

Analog erhält man aus

2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-nonylamino-1α,4α-cyclopentandiol,

2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxyheptylamino)-1α,4α-cyclopentandiol,

2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxynonylamino)-1α,4α-cyclopentandiol,

2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2-methylheptylamino)-1α,4α-cyclopentandiol,

2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2-methylnonylamino)-1α,4α-cyclopentandiol,

2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-6,6-dimethylheptylamino)-1α,4α-cyclopentandiol,

2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-8,8-dimethylnonylamino)-1α,4α-cyclopentandiol,

2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-3,3-dimethylheptylamino)-1α,4α-cyclopentandiol,

2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-3,3-dimethylnonylamino)-1α,4α-cyclopentandiol,

2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2,6,6-trimethylheptylamino)-1α,4α-cyclopentandiol,

2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2,8,8-trimethylnonylamino)-1α,4α-cyclopentandiol,

2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-3,3,6,6-tetramethylheptylamino)-1α,4α-cyclopentandiol,

409823/1086

BAD ORIGINAL

2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-3,3,8,8-tetramethylnonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2,3,3,6,6-pentamethylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2,3,3,8,8-pentamethylnonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2-phenyläthylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-3-phenylpropylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-4-phenylbutylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-5-phenylpentylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2-methyl-3-phenylpropylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2-methyl-5-phenylpentylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-3-phenylpropylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-5-phenylpentylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-3-phenylpropylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-5-phenylpentylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-7,7,7-trifluorheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-9,9,9-trifluornonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2-methyl-7,7,7-trifluorheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,

BAD ORIGINAL

409823/1086

2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2-methyl-9,9,9-trifluorheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2-p-tolyläthylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-3-p-tolylpropylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-4-p-tolylbutylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2-methyl-2-p-tolyläthylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2-methyl-3-p-tolylpropylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2-methyl-4-p-tolylbutylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-3-p-tolylpropylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-4-p-tolylbutylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-4-p-tolylbutylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,

durch Umsetzen mit Decanol in Gegenwart von HCl:

2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-nonylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-heptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxynonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2-methylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,

BAD ORIGINAL

409823/1086

2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2-methylnonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-6,6-dimethylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-8,8-dimethylnonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-3,3-dimethylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-3,3-dimethylnonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2,6,6-trimethylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2,8,8-trimethylnonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-3,3,6,6-tetramethylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-3,3,8,8-tetramethylnonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2,3,3,6,6-pentamethylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2,3,3,8,8-pentamethylnonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2-phenyl $\alpha$ thylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-3-phenylpropylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-4-phenylbutylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-5-phenylpentylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2-methyl-3-phenylpropylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2-methyl-5-phenylpentylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,

BAD ORIGINAL

409823/1086

2259260

- 82 -

83

2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-3-phenylpropylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-5-phenylpentylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-3-phenylpropylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-5-phenylpentylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-7,7,7-trifluorheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-9,9,9-trifluornonylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2-methyl-7,7,7-trifluorheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2-methyl-9,9,9-trifluorheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2-p-tolyläthylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-3-p-tolylpropylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-4-p-tolylbutylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2-methyl-2-p-tolyläthylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2-methyl-3-p-tolylpropylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2-methyl-4-p-tolylbutylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-3-p-tolylpropylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-4-p-tolylbutylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol,  
2-(5-Carbodecyloxy-pentyloxy)-3-N-methyl-3-N-(2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-4-p-tolylbutylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol.

409823/1086

BAD ORIGINAL



## Beispiel 15

Man löst 3,87 g 2-(5-Carbäthoxypentyloxy)-3-N-methyl-N-heptylamino-1,4-cyclopentandiol in 30 ml Pyridin, gibt 30 ml Essigsäureanhydrid zu, erwärmt 2 Stunden auf dem Dampfbad, destilliert das Lösungsmittel ab, gibt zum Rückstand 50 ml Wasser, extrahiert zweimal mit je 30 ml  $\text{CHCl}_3$ , trocknet die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und erhält nach Abdestillieren des Lösungsmittels als Rückstand 2-(5-Carbäthoxypentyloxy)-3-N-methyl-N-heptylamino-1,4-diacetoxycyclopentan.

## Beispiel 16

Man löst 3,73 g 2-(5-Carbäthoxypentyloxy)-3-N-heptylamino-1,4-cyclopentandiol in 30 ml Eisessig, gibt 5 ml Essigsäureanhydrid und 500 mg wasserfreie p-Toluolsulfonsäure zu, erwärmt 1 Stunde auf dem Dampfbad, gießt die abgekühlte Mischung auf 500 g Eis, extrahiert zweimal mit 60 ml  $\text{CHCl}_3$ , trocknet die organische Phase über  $\text{MgSO}_4$ , destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes (Kieselgel/Benzol :  $\text{CHCl}_3$  = 1 : 1) 2-(5-Carbäthoxypentyloxy)-3-N-acetyl-N-heptylamino-1,4-cyclopentandiol.

## Beispiel 17

Man löst 3,87 g 2-(5-Carbäthoxypentyloxy)-3-N-methyl-N-heptylamino-1,4-cyclopentandiol in 50 ml absolutem Dimethylformamid, suspendiert in dieser Lösung 20 g Silberoxid, gibt 25 ml Methyljodid zu, schüttelt im Dunkeln in einem Bombenrohr bei  $80^\circ$  20 Stunden, filtriert nach dem

BAD ORIGINAL

409823/1086

Abkühlen, destilliert das Lösungsmittel ab, versetzt den Rückstand mit 30 ml 0,1 n wässriger KCN-Lösung, extrahiert zweimal mit 20 ml  $\text{CHCl}_3$ , wäscht die  $\text{CHCl}_3$ -Phase mit 30 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , trocknet über  $\text{MgSO}_4$ , destilliert das Lösungsmittel ab und erhält als Rückstand 2-(5-Carbäthoxypentyloxy)-3-N-methyl-N-heptylamino-1,4-dimethoxycyclopentan.

#### Beispiel 18

Analog Beispiel 15 erhält man aus 2-(5-Carbäthoxypentyloxy)-3-N-heptylamino-1,4-cyclopentandiol durch Umsetzen mit Methyljodid in Gegenwart von Silberoxid 2-(5-Carbäthoxypentyloxy)-3-N-methyl-N-heptylamino-1,4-dimethoxy-cyclopentan.

#### Beispiel 19

Man kocht 4,87 g 2-(5-Carbäthoxypentyloxy)-3-N-acetyl-N-heptylamino-1,4-diacetoxycyclopentan 2 Stunden mit 100 ml in wässriger NaOH, gießt in 500 ml Wasser, bringt das Gemisch mit HCl auf pH 4, extrahiert dreimal mit je 60 ml  $\text{CHCl}_3$ , wäscht die vereinigte organische Phase mit  $\text{H}_2\text{O}$ , trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und erhält nach Abdestillieren des Lösungsmittels als Rückstand 2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-heptylamino-1,4-cyclopentandiol.

#### Beispiel 20

Man kocht ein Gemisch aus 15,7 g 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-oxoheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzoyloxycyclopentan, 141,3 ml in wässrige NaOH-Lösung und 400 ml Methanol 2 Stunden, gießt in 1 l  $\text{H}_2\text{O}$ , bringt mit HCl auf pH 4, extrahiert dreimal mit je 100 ml  $\text{CHCl}_3$ , wäscht mit 100 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , trocknet

BAD ORIGINAL

409823/1086

über  $\text{MgSO}_4$  und erhält nach Abdestillieren des Lösungsmittels als Rückstand 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-oxoheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan, F. 74 - 75°; Hydrochlorid F. = 131°.

Analog erhält man aus 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxyheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan durch Behandeln mit wässriger NaOH 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxyheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,

IR-Spektrum: Banden bei 1590, 2750 und 3450  $\text{cm}^{-1}$ ;

NMR-Spektrum: Signale bei 2,55 ppm, 4,5 ppm und 7,3 ppm

Massenspektrum: Molpeak bei 555 m/e,

peaks bei 484 m/e und 454 m/e.

#### Beispiel 21

Man löst 3,57 g 2-(5-Carboxy-2-pentenyl-oxo)-3-N-methyl-N-heptylamino-1,4-cyclopentandiol (erhältlich aus 2-N-Methyl-N-heptylamino-3,5-dibenzylloxycyclopentanol durch Umsetzen mit Bromessigsäureäthylester, Reduktion des erhaltenen 2-Carbäthoxymethoxy-3-N-methyl-N-heptylamino-1,4-dibenzylloxycyclopentans mit  $\text{LiAlH}_4$ , Oxidation des erhaltenen 2-(2-Hydroxyäthoxy)-3-N-methyl-N-heptylamino-1,4-dibenzylloxycyclopentans mit  $\text{CrO}_3$  in Pyridin zum 2-(2-Oxoäthoxy)-3-N-methyl-N-heptylamino-1,4-dibenzylloxycyclopentan, Umsetzen mit Triphenylphosphonium-3-carboxypropylid und saure Abspaltung der Benzylreste mit  $\text{BF}_3$ ) in 50 ml trockenem Äthanol, hydriert bei 1 Atm und Raumtemperatur in Gegenwart von 0,8 g eines 5 %igen Palladiumkatalysators auf Aktivkohle, filtriert

2259260

- 88 - 87

nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme (etwa 2 Stunden),  
filtriert, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält  
2-(5-Carboxypentyloxy)-3-N-methyl-N-heptylamino-1,4-cyclo-  
pentandiol.

#### Beispiel 22

Man gibt zu einer kochenden Lösung von 5,51 g 2-(5-Carbäthoxy-  
pentyloxy)-3-N-heptylidenimino-1,4-dibenzylloxycyclopentan  
(erhältlich aus 2-(5-Carbäthoxypentyloxy)-3-amino-1,4-  
dibenzylloxycyclopentan durch Kondensation mit Heptanal)  
in 70 ml trockenem Aethanol portionsweise 0,8 g Natrium,  
kocht noch 1 Stunde, gießt nach dem Erkalten in 100 ml  
gesättigte wässrige NaCl-Lösung, extrahiert dreimal mit  
je 30 ml  $\text{CHCl}_3$ , wäscht die organische Phase mit  $\text{H}_2\text{O}$ , trock-  
net über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , destilliert das Lösungsmittel ab und  
erhält nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes  
(Kieselgel/Benzol :  $\text{CHCl}_3$  = 1 : 1) 2-(5-Carbäthoxypentyl-  
oxy)-3-heptylamino-1,4-dibenzylloxycyclopentan.

#### Beispiel 23

Man tropft zu einer Lösung von Natriumäthylat in trockenem  
Aethanol (hergestellt aus 0,23 g Natrium und 30 ml trockenem  
Aethanol) eine Lösung von 3,59 g 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-  
3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol, destilliert  
das Lösungsmittel ab und erhält als Rückstand das Natrium-  
salz des 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-  
1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiols.

BAD ORIGINAL

409823/1086

## Beispiel 24

Man leitet durch eine Lösung von 3,87 g 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxy-pentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol in 30 ml trockenem Äthanol während 30 Minuten unter Eiskühlung trockenes HCl-Gas, destilliert dann das Lösungsmittel ab und erhält als Rückstand das Hydrochlorid des 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiols.

Besonders bevorzugt sind die in den Beispielen A bis D beschriebenen Reaktionsfolgen, in welchen auch die Herstellung von Ausgangsprodukten beschrieben ist.

## Beispiel A

- (a) Man erhitzt 20 g 1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -Dibenzylloxy-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -epoxycyclopentan 20 Stunden mit 400 ml einer 40 %igen Methyllaminlösung in Methanol im Autoklaven auf 100° und erhält nach Abdestillieren des Lösungsmittels als Rückstand 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -Dibenzylloxy-2 $\beta$ -methyldamino-1 $\alpha$ -cyclopentanol, F = 50 - 52° (aus Petroläther).
- (b) Man mischt 16 g 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -Dibenzylloxy-2 $\beta$ -methyldamino-1 $\alpha$ -cyclopentanol mit 3,1 g MgO, suspendiert diese Mischung in 140 ml 50 %igem wässrigen Dioxan, tropft unter Rühren 11 g tert.-Butyloxycarbonylazid zu, rührt 5 Stunden bei 50°, läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen, trennt die unter Phase ab, rührt sie in 500 ml H<sub>2</sub>O ein, extrahiert dreimal mit je 100 ml Äthylacetat, wäscht die Äthylacetat-Phase zweimal mit je 60 ml wässriger

BAD ORIGINAL

$\text{NaHCO}_3$ -Lösung und einmal mit 60 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes (Kieselgel/Chloroform) 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -Dibenzyl-oxy-2 $\beta$ -N-methyl-N-tert.-butoxycarbonylamino-1 $\alpha$ -cyclopentanol, IR-Spektrum: Banden bei 700, 740, 1670 und 3450  $\text{cm}^{-1}$ .

- (c) Man löst unter Rühren und unter  $\text{N}_2$  1,06 g 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -Dibenzyl-oxy-2 $\beta$ -N-methyl-N-tert.-butoxycarbonylamino-1 $\alpha$ -cyclopentanol in 5 ml Dimethylformamid, gibt 1,7 g  $\text{Ag}_2\text{O}$  und eine Lösung von 2 g 6-Jodhexansäureäthylester in 5 ml Dimethylformamid zu, rührt 68 Stunden bei 40°, filtriert über Kieselgur, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes (Kieselgel/Chloroform) 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-tert.-butoxycarbonylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyl-oxy-cyclopentan als Öl, IR-Spektrum: Banden bei 1690 und 1730  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR-Spektrum: Signale bei 1,35 ppm, 2,9 ppm und 7,2 ppm.

- (d) Man mischt 18,7 g 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-tert.-butoxycarbonylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyl-oxy-cyclopentan mit 20 ml Trifluoressigsäure und läßt 16 Stunden bei Raumtemperatur stehen, rührt in 100 ml 10 %ige wässrige  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung ein, bringt mit 1n-NaOH auf pH 9, extrahiert dreimal mit je 50 ml  $\text{CHCl}_3$ , wäscht die organische Phase mit  $\text{H}_2\text{O}$ , trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes (Kieselgel/ $\text{CHCl}_3$  : Aceton = 12 : 1) 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -methylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyl-oxy-cyclopentan als Öl; Hydrobromid  $F = 106 - 110^\circ$  (aus Aether); IR-Spektrum: Banden bei 700, 740 und 1640  $\text{cm}^{-1}$ ; Massenspektrum: Molpeak bei 469 m/e; NMR-Spektrum: Signale bei 1,3 ppm, 2,5 ppm, 4,25 ppm und 7,5 ppm.

- (e) Man kocht 20 g 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -methyl-amino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan mit 7,65 g n-Heptylbromid 5 Stunden in 160 ml trockenem Aethanol, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes (Kieselgel/Benzol : CHCl<sub>3</sub> = 1 : 1) 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan, F des Hydrobromids = 85 - 97°.
- (f) Man rührt 5,2 g 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan mit 58 ml einer 45 %igen BF<sub>3</sub>-Lösung in Aether in 150 ml trockenem Benzol 72 Stunden bei Raumtemperatur, rührt in 1 l einer gesättigten wässrigen NaHCO<sub>3</sub>-Lösung ein, gibt 100 ml in NaOH zu, trennt die organische Phase ab, extrahiert die wässrige Phase noch zweimal mit je 150 ml CHCl<sub>3</sub>, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 100 ml H<sub>2</sub>O, trocknet über MgSO<sub>4</sub>, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes (Kieselgel/Benzol : CHCl<sub>3</sub> = 1 : 1) 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol;
- IR-Spektrum: Banden bei 1730 und 3450 cm<sup>-1</sup>;
- Massenspektrum: Molpeak bei 387 m/e,  
peak bei 302 m/e;
- NMR-Spektrum: Signale bei 1,25 ppm (Triplett),  
4,13 ppm (Quartett) und 2,35 ppm.

BAD ORIGINAL

(g) Man kocht 8,2 g 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol 2 Stunden in einem Gemisch aus 300 ml Methanol und 90 ml in wässriger NaOH, rührt in 1 l H<sub>2</sub>O ein, bringt mit HCl auf pH 6, extrahiert dreimal mit je 100 ml CHCl<sub>3</sub>, wäscht einmal mit 50 ml H<sub>2</sub>O, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes (Kieselgel / CHCl<sub>3</sub> : Aceton = 1 : 1) als kristallinen, hygroskopischen Rückstand 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol;

auf Monohydrochlorid-Dihydrat berechnete Analyse:

52,9 % C, 9,8 % H, 3,2 % N, 8,2 % Cl

gefundene Analyse: 53,5 % C, 8,95 % H, 3,5 % N, 8,0 % Cl

IR-Spektrum: Banden bei 1570, 2600 and 3350 cm<sup>-1</sup>;

Massenspektrum: Molpeak bei 359 m/e,

peak bei 274 m/e;

NMR-Spektrum: Signale bei 2,65 ppm und 0,9 ppm.

BAD ORIGINAL



## Beispiel B

- (a) Man kocht 1,1 g 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -methyldamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan (herstellbar nach Beispiel A (d) ) 6 Stunden mit 0,45 g 1-Bromheptanon-(2) in 10 ml trockenem Äthanol, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes (Kieselgel / CHCl<sub>3</sub>) 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-oxoheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan, IR-Spektrum: Banden bei 700, 740, 1715 und 1735 cm<sup>-1</sup>; Massenspektrum: Molpeak bei 581 m/e,

peaks bei 536 m/e und 482 m/e,

NMR-Spektrum: Signale bei 0,9 ppm (Triplett),

1,25 ppm (Triplett), 2,40 ppm

4,05 ppm (Quartett), 4,5 ppm und 7,2 ppm.

- (b) Man gibt zu 0,581 g 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-oxoheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan, gelöst in einem Gemisch aus 7 ml Methanol und 4 ml Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur innerhalb von 10 Minuten portionsweise 0,037 g NaBH<sub>4</sub>, rührt noch 1,75 Stunden bei Raumtemperatur, gießt in 30 ml H<sub>2</sub>O, extrahiert dreimal mit je 15 ml CHCl<sub>3</sub>, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 15 ml H<sub>2</sub>O, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes (Kieselgel / CHCl<sub>3</sub> : Aceton = 5 : 1) 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxyheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan, IR-Spektrum: Banden bei 700, 740, 1735 und 3450 cm<sup>-1</sup>; Massenspektrum: Molpeak bei 583 m/e, peaks bei 538 m/e, 492 m/e und 482 m/e; NMR-Spektrum: Signale bei 1,3 ppm (Triplett), 2,45 ppm 4,2 ppm (Quartett), 4,55 ppm und 7,5 ppm.

BAD ORIGINAL

- (c) Man rührt ein Gemisch aus 4,8 g 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyl-oxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxyheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzoyloxy-cyclopentan, 19,2 ml einer 45 %igen BF<sub>3</sub>-Lösung in Aether und 115,2 ml trockenem Benzol 6 Tage bei 30°, rührt in 240 ml einer gesättigten wässerigen NaHCO<sub>3</sub>-Lösung ein, extrahiert dreimal mit je 70 ml CHCl<sub>3</sub>, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit H<sub>2</sub>O, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes (Kieselgel / CHCl<sub>3</sub> : Methanol = 8 : 2) 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyl-oxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxyheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol;

IR-Spektrum: Banden bei 735 und 3400 cm<sup>-1</sup>;

Massenspektrum: Molpeak bei 403 m/e,  
peak bei 353 m/e;

NMR-Spektrum: Signale bei 1,25 ppm (Triplett),  
2,4 ppm und 4,15 ppm (Quartett).

- (d) Man kocht ein Gemisch aus 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyl-oxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxyheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzoyloxy-cyclopentan, 90 ml in wässrige NaOH und 300 ml Methanol 2 Stunden, gießt in 500 ml H<sub>2</sub>O, bringt mit HCl auf pH 6, extrahiert dreimal mit je 100 ml CHCl<sub>3</sub>, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 50 ml H<sub>2</sub>O, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes (Kieselgel/ CHCl<sub>3</sub> : Aceton = 1 : 1) 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyl-oxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxymethylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzoyloxy-cyclopentan;

IR-Spektrum: Banden bei 1590 und 3450 cm<sup>-1</sup>,  
Schulter bei 2750 cm<sup>-1</sup>;

Massenspektrum: Molpeak bei 555 m/e,  
peak bei 484 m/e;

NMR-Spektrum: Signale bei 2,55 ppm, 4,5 ppm und  
7,3 ppm.

BAD ORIGINAL

- (e) Man rührt ein Gemisch aus 0,6 g 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyl-oxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxymethylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzoyloxy-cyclopentan, 2,4 ml 45 %iger BF<sub>3</sub>-Lösung in Äther und 15,4 ml trockenem Benzol 48 Stunden bei 30°, rührt in 50 ml einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung ein (pH 4), trennt die organische Phase ab, destilliert das Wasser ab, kocht den Rückstand mit 100 ml CHCl<sub>3</sub> aus, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes (Kieselgel/Methanol) 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyl-oxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxyheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol;

IR-Spektrum: Banden bei 1720 und 3650 cm<sup>-1</sup>;

Massenspektrum: Molpeak bei 375 m/e,  
peak bei 274 m/e.

NMR-Spektrum: Signale bei 0,85 ppm (Triplet) und  
2,2 ppm (Triplet).

#### Beispiel C

- (a) Man kocht 15,7 g 2 $\alpha$ -(5-Carboäthoxypentyl-oxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-oxoheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzoyloxy-cyclopentan (herstellbar nach Beispiel B (a)) 2 Stunden in einem Gemisch aus 141,3 ml 1n wässrige NaOH und 400 ml Methanol, bringt nach dem Erkalten mit HCl auf pH 4, extrahiert dreimal mit je 150 ml CHCl<sub>3</sub>, wäscht die organische Phase mit 100 ml H<sub>2</sub>O, trocknet über MgSO<sub>4</sub>, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes (Kieselgel / CHCl<sub>3</sub> : Aceton = 1 : 1) 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyl-oxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-oxoheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzoyloxy-cyclopentan, F = 75 - 77°; Hydrochlorid, F = 131°.

BAD ORIGINAL

- (b) Analog Beispiel B (a) erhält man aus 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxymethylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan durch Umsetzen mit  $\text{BF}_3$  2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-oxoheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol;

IR-Spektrum: Banden bei 1715 und 3350  $\text{cm}^{-1}$ ;

Massenspektrum: Molpeak bei 373 m/e,  
peak bei 274 m/e.

NMR-Spektrum: Signale bei 0,9 ppm (Triplett) und  
2,6 ppm.

- (c) Man kocht 0,59 g 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-oxoheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan Hydrochlorid in 8 ml 1,1,1,3,3,3-Hexamethylsilazan, destilliert das Lösungsmittel ab, löst den Rückstand in einem Gemisch aus 10 ml trockenem Äther und 10 ml trockenem Tetrahydrofuran, tropft diese Lösung einer Methyl-Grignard-Lösung, hergestellt aus 0,072 g Mg und 0,42 g Methyljodid in 20 ml trockenem Äther, kocht unter Rühren 45 Minuten, gießt nach dem Erkalten unter Rühren in 100 ml gesättigte wässrige  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung, extrahiert dreimal mit je 30 ml  $\text{CHCl}_3$ , wäscht die organische Phase mit 40 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes (Kieselgel/ $\text{CHCl}_3$  : Aceton = 2 : 1) 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methyl-heptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan;

IR-Spektrum: Banden bei 730, 1710 und 3450  $\text{cm}^{-1}$ ;

Massenspektrum: Molpeak bei 569 m/e,  
peak bei 454 m/e;

NMR-Spektrum: Signale bei 0,8 ppm, 1,15 ppm  
2,45 ppm, 4,6 ppm und  
7,45 ppm.

BAD ORIGINAL

## Beispiel D

- (a) Man schüttelt 20 g 1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -Dibenzyloxy-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -epoxycyclopentan 16 Stunden bei 100° mit 320 ml einer 40 %igen NH<sub>3</sub>-Lösung in Methanol im Autoklaven, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält 2 $\beta$ -Amino-3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dibenzyloxy-1 $\alpha$ -cyclopentanol, F = 96 - 98°.
- (b) Analog Beispiel A (b) erhält man aus 2 $\beta$ -Amino-3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dibenzyloxy-1 $\alpha$ -cyclopentanol durch Umsetzen mit tert.-Butyloxycarbonylazid 2 $\beta$ -N-tert.-Butyloxycarbonylamino-3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dibenzyloxy-1 $\alpha$ -cyclopentanol, F = 127 - 129°.
- (c) Analog Beispiel A (c) erhält man aus 2 $\beta$ -N-tert.-Butyloxycarbonylamino-3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dibenzyloxy-1 $\alpha$ -cyclopentanol durch Umsetzen mit 6-Jodhexansäureäthylester in Gegenwart von Ag<sub>2</sub>O 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-tert.butyloxycarbonylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxy-cyclopentan;  
Massenspektrum: Molpeak bei 555 m/e,  
peaks bei 454 m/e und 408 m/e;  
NMR-Spektrum: Signale bei 1,25 ppm (Triplett),  
1,95 ppm, 4,15 ppm (Quartett),  
4,6 ppm und 7,3 ppm.
- (d) Analog Beispiel A (d) erhält man aus 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-tert.butyloxycarbonylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyl-oxy-cyclopentan durch Umsetzen mit Trifluoressigsäure 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -amino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxy-cyclopentan;  
IR-Spektrum: Banden bei 700, 740 und 1730 cm<sup>-1</sup>;  
Massenspektrum: Molpeak bei 455 m/e,  
peaks bei 410 m/e und 369 m/e;  
NMR-Spektrum: Signale bei 1,3 ppm (Triplett)  
4,2 ppm (Quartett), 4,7 ppm und  
7,5 ppm.

BAD ORIGINAL

409823/1086

- (e) Analog Beispiel B (a) erhält man aus 2 $\alpha$ -(5-Carboäthoxy-pentyloxy)-3 $\beta$ -amino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan und 1-Bromheptanon-(2) 2 $\alpha$ -(5-Carboäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-oxoheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan;

IR-Spektrum: Bande bei 700, 740, 1720 und 1730  $\text{cm}^{-1}$ ;

Massenspektrum: Molpeak bei 567 m/e,  
peak bei 468 m/e;

NMR-Spektrum: Signale bei 0,95 ppm, 1,35 ppm (Triplet) 4,2 ppm (Quartett), 4,7 ppm und 7,45 ppm.

#### Beispiel E

- (a) Man erhitzt 18,4 g 1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -Dibenzylloxy-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -epoxycyclopentan 60 Stunden mit 16 g N-Methylheptylamin und 400 ml trockenem Äthanol im Autoklaven, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -Dibenzylloxy-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ -cyclopentanol als Öl,

IR-Spektrum: Banden bei 680, 740 und 3350  $\text{cm}^{-1}$ ;

Massenspektrum: Molpeak bei 425 m/e,  
peaks bei 91 m/e und 340 m/e;

NMR-Spektrum: Signale bei 0,84 ppm (Triplet), 240 ppm, 276 ppm (Doppeldublett), 3,16 ppm (Triplet), 4,5 ppm (Doppeldublett) und 7,21 ppm.

- (b) Man gibt 20 g 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -Dibenzylloxy-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ -cyclopentanol zu 2,4 g NaH in 10 ml Dimethylsulfoxid, tropft 50 g 6-Jodhexansäure-tert.-butylester zu rührt 18 Stunden bei Raumtemperatur, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes 2 $\alpha$ -(5-Carb-tert.-butoxypentyl-oxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan,

IR-Spektrum: Banden bei 700, 760 und 1730  $\text{cm}^{-1}$ ;

Massenspektrum: Molpeak bei 595 m/e;  
peaks bei 522 m/e, 510 m/e, 504 m/e und 91 m/e;

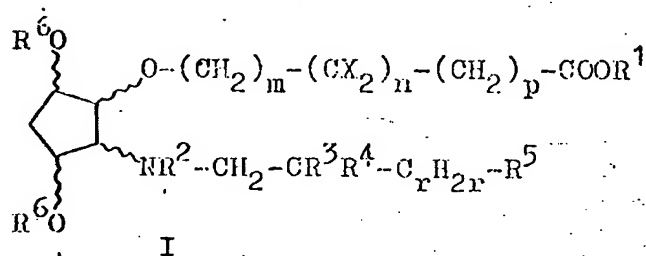
NMR-Spektrum: Signale bei 0,85 ppm (Triplet) 1,40 ppm, 2,75 ppm, 4,50 ppm (Doppeldublett) und 7,30 ppm.

409823/1086

BAD ORIGINAL

2259260

## A. Verbindungen der allgemeinen Formel I,



worin

- $R^1$  H, oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Cl, Br oder J substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl oder Aryl mit jeweils bis zu 12 C-Atomen,
- $R^2$  und  $R^6$  gleich oder ungleich sind, und H, Alkyl mit bis zu 4 C-Atomen, Benzyl oder Acyl mit bis zu 7 C-Atomen bedeuten,
- $R^3$  H, OH, Alkoxy mit bis zu 4 C-Atomen, Acyloxy mit bis zu 7 C-Atomen, oder gemeinsam mit  $R^4$  auch =O,
- $R^4$  H, Alkyl mit bis zu 5 C-Atomen, oder gemeinsam mit  $R^3$  auch =O,
- $R^5$  H,  $CF_3$ , tert.-Butyl oder gegebenenfalls 1 - 3 mal durch Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 C-Atomen, F, Cl,  $CF_3$ ,  $NO_2$  oder -OH substituiertes Phenyl,
- X F, Cl oder Br,

BAD ORIGINAL

409823/1086

- 98 -

2259260

- m eine ganze Zahl zwischen 0 und 5,  
n 0, 1 oder 2,  
p eine ganze Zahl zwischen 1 oder 5  
und  
r eine ganze Zahl zwischen 0 und 7  
sind,

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formeln  
Ia - Igi,  
sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.
3. Optisch aktive Verbindungen der allgemeinen Formel Igj - Igr,  
deren Spiegelbilder und Racemate, sowie die physiologisch  
unbedenklichen Salze dieser Verbindungen.
4. 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-  
1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentan.
5. 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-  
1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentanolhydrobromid.
6. 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-  
1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzylloxycyclopentanolhydrochlorid.
7. 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-  
1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol.
8. 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-  
1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiolhydrochlorid.
9. 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -  
dibenzylloxycyclopentan.
10. 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -  
cyclopentandiol.

409823/1086



2259260

100

11. 2α-(5-Carboxypentyloxy)-3β-N-methyl-N-heptylamino-1α,4α-cyclopentandiolhydrochlorid.
12. 2α-(5-Carboxypentyloxy)-3β-N-methyl-N-heptylamino-1α,4α-cyclopentandiolhydrochloriddihydrat.
13. 2α-(5-Carbäthoxypentyloxy)-3β-N-methyl-N-(2-oxoheptylamino)-1α,4α-dibenzyloxycyclopentan.
14. 2α-(5-Carbäthoxypentyloxy)-3β-N-methyl-N-(2-oxoheptylamino)-1α,4α-dibenzyloxycyclopentanhydrochlorid.
15. 2α-(5-Carboxypentyloxy)-3β-N-methyl-N-(2-oxoheptylamino)-1α,4α-dibenzyloxycyclopentan.
16. 2α-(5-Carboxypentyloxy)-3β-N-methyl-N-(2-oxoheptylamino)-1α,4α-dibenzyloxycyclopentanhydrochlorid.
17. 2α-(5-Carbäthoxypentyloxy)-3β-N-methyl-N-(2-oxoheptylamino)-1α,4α-cyclopentandiol.
18. 2α-(5-Carboxypentyloxy)-3β-N-methyl-N-(2-oxoheptylamino)-1α,4α-cyclopentandiol.
19. 2α-(5-Carboxypentyloxy)-3β-N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methylheptylamino)-1α,4α-dibenzyloxycyclopentan.
20. 2α-(5-Carboxypentyloxy)-3β-N-methyl-N-(2-hydroxy-2-methylheptylamino)-1α,4α-cyclopentandiol.
21. 2α-(5-Carbäthoxypentyloxy)-3β-N-methyl-N-(2-hydroxyheptylamino)-1α,4α-dibenzyloxycyclopentan.
22. 2α-(5-Carbäthoxypentyloxy)-3β-N-methyl-N-(2-hydroxyheptylamino)-1α,4α-cyclopentandiol.
23. 2α-(5-Carboxypentyloxy)-3β-N-methyl-N-(2-hydroxyheptylamino)-1α,4α-cyclopentandiol.

409823/1086

- 100 -  
BAD ORIGINAL

2259260

- 400 -  
101

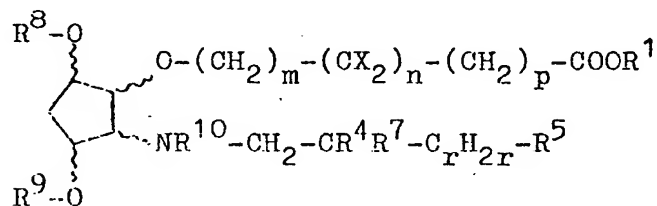
24. 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-methyl-N-(2-hydroxyheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxycyclopentan.
25. 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxycyclopentan.
26. 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-oxoheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxycyclopentan.
27. 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxyheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxycyclopentan.
28. 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-2-methylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxycyclopentan.
29. 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol.
30. 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-oxoheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol.
31. 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxyheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol.
32. 2 $\alpha$ -(5-Carbäthoxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-2-methylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol.
33. 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyl-oxy-cyclopentan.
34. 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-oxoheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxycyclopentan.
35. 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxyheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxycyclopentan.
36. 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-2-methylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dibenzyloxycyclopentan.

409823/1086

BAD ORIGINAL -

37. 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-heptylamino-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol.
38. 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-oxoheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol.
39. 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxyheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol.
40. 2 $\alpha$ -(5-Carboxypentyloxy)-3 $\beta$ -N-(2-hydroxy-2-methylheptylamino)-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -cyclopentandiol.
41. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der in Anspruch 1 angegebenen allgemeinen Formel I,

sowie von deren physiologisch unbedenklichen Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II,



II

worin

$R^7$   $R^3$  oder  $OR^8$

$R^8$  und  $R^9$  gleich oder verschieden sind und eine mit hydrogenolysierenden oder hydrolysierenden Mitteln abspaltbare Gruppe darstellen,

$R^{10}$   $R^2$  oder eine mit hydrogenolysierenden oder hydrolysierenden Mitteln abspaltbare Gruppe bedeutet, und

$R^1$ ,  $R^4$ , X, m, n, p und r die oben angegebene Bedeutung haben,

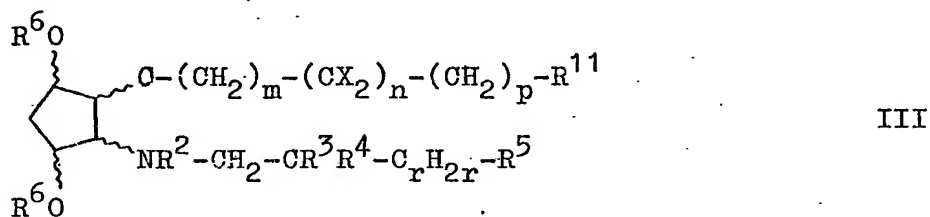
2259260

- 102 -

403

mit einem hydrogenolysierenden oder hydrolysierenden Mittel behandelt,

oder daß man eine Verbindung der Formel III,



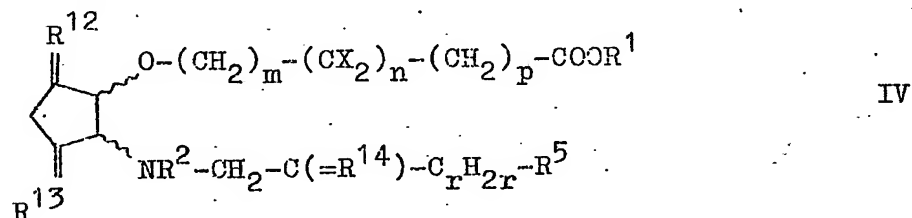
worin

$R^{11}$  einen in eine  $-\text{COOR}^1$ -Gruppe überführbaren Rest bedeutet und

$R^2$  bis  $R^6$ , m, n, p und r die oben angegebene Bedeutung haben,

mit einem oxydierenden, einem thermolysierenden oder einem solvolysierenden Mittel behandelt,

oder daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel IV,



worin

$R^{12}$  und  $R^{13}$  gleich oder ungleich sind und  $=\text{O}$  oder  $(\text{H}, \text{OR}^6)$  bedeuten und

$R^{14} = \text{O}$  oder  $(R^3, R^4)$  bedeutet und wenigstens ein Rest  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  oder  $R^{14} = \text{O}$  ist, und

$R^1$  bis  $R^5$  und m, n, p und r die oben angegebene Bedeutung haben,

- 103 -

409823/1086

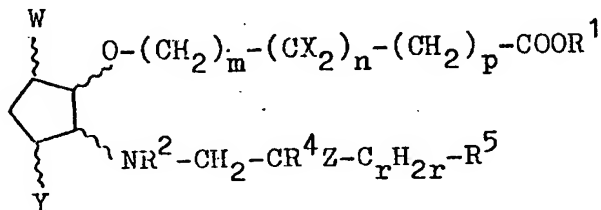
2259260

- 103 -

104

mit einem reduzierenden Mittel umgesetzt,

oder daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel V,



V

worin

W und Y gleich oder ungleich sind und  $OR^6$ , Hal, Alkylsulfonyloxy mit bis zu 4 C-Atomen, oder Arylsulfonyloxy mit bis zu 10 C-Atomen bedeuten, und

Z  $R^3$  oder Hal, Alkylsulfonyloxy mit bis zu 4 C-Atomen, oder Arylsulfonyloxy mit bis zu 10 C-Atomen bedeutet und mindestens einer der Reste X, Y und Z Hal, Alkylsulfonyloxy mit bis zu 4 C-Atomen, oder Arylsulfonyloxy mit bis zu 10 C-Atomen ist, und

Hal Cl, Br oder J bedeutet,

und wenigstens ein Rest Y oder W ungleich  $OR^6$  ist, wenn Z gleich  $R^3$  ist,

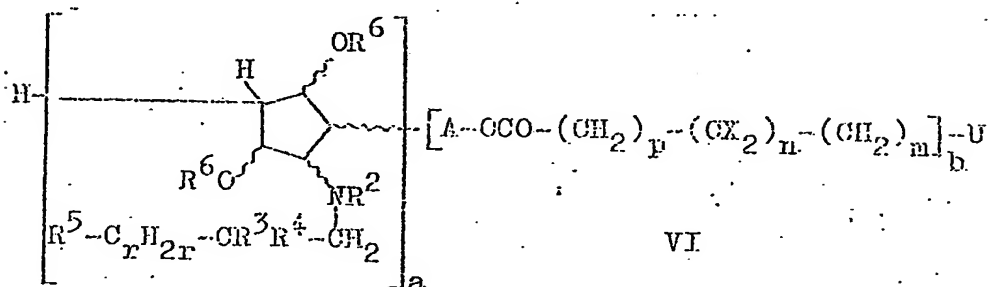
BAD ORIGINAL

- 104 -

409823/1086

mit solvolysierenden Mitteln behandelt,

oder eine Verbindung der allgemeinen Formel VI,



worin

A gegebenfalls ein- oder mehrfach durch Cl, Br oder J substituiertes Alkylen, Cycloalkylen, Arylalkylen oder Arylen mit jeweils bis zu 12 C-Atomen oder einen Valenzstrich.

U Hal, Alkylsulfonyloxy mit bis zu 4 C-Atomen  
oder Arylsulfonyloxy mit bis zu 10 C-Atomen.

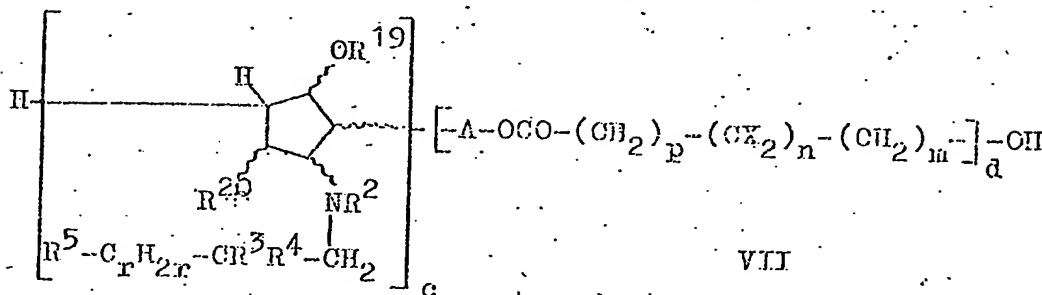
a 0 oder 1 und

b i oder 0

bedeuten, und

$R^2$  bis  $R^6$ ,  $X$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $p$  und  $r$  die oben angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII,



**BAD ORIGINAL**

werin

R<sup>19</sup> und R<sup>20</sup> gleich oder ungleich sind, und Alkyl mit bis zu 4 C-Atomen, Benzyl oder Acyl mit bis zu 7 C-Atomen bedeuten,

c      0 oder 1 und

d 1 oder 0

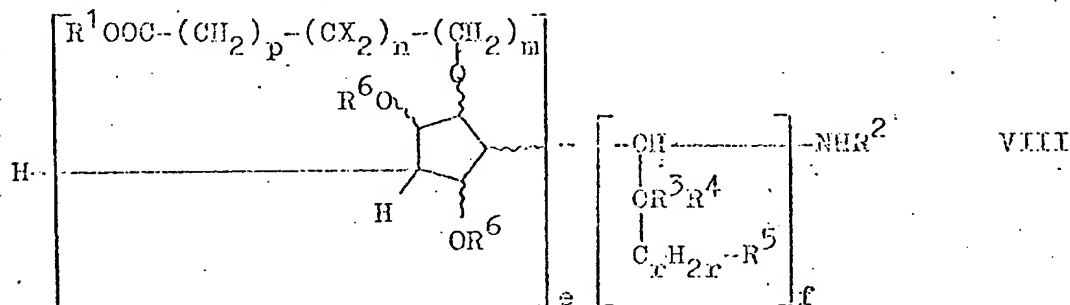
bedeuten, und

$R^2$  bis  $R^5$ ,  $X$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $p$  und  $r$  die oben angegebene Bedeutung haben, und

$$(a + b) = (c + d) = (a + c) = 1 \text{ ist,}$$

umsetzt,

oder eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII,



worin

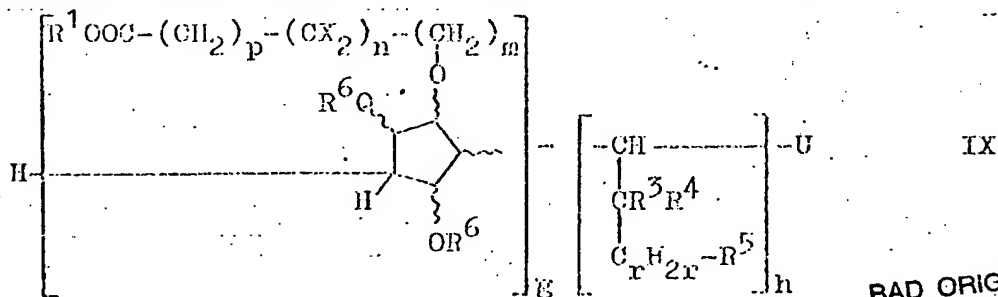
e 0 oder 1 und

f 1 oder 0

bedeuten, und

$R^1$  bis  $R^6$ ,  $X$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $p$  und  $r$  die oben angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IX,



BAD ORIGINAL

2259260

- 106 -

104

worin

g 0 oder 1 und

h 1 oder 0

bedeuten, und

$R^1$ ,  $R^3$  bis  $R^5$ , X, m, n, p und r die oben angegebene Bedeutung haben, und

$$(e + f) = (g + f) = (e + g) = 1 \text{ ist,}$$

umsetzt,

und/oder eine erhaltene Verbindung der Formel I durch Behandeln mit veresternden, acylierenden, alkylierenden, hydrogenolysierenden, thermolysierenden oder solvolysierenden Mitteln in eine andere Verbindung der Formel I überführt,

und/oder eine Verbindung, die sonst der Formel I entspricht, in welcher aber noch unerwünschte C-C- oder C-N-Mehrfachverbindungen vorhanden sind, durch Behandeln mit einem reduzierenden Mittel in eine Verbindung der Formel I überführt,

und/oder daß man eine Verbindung der Formel I in ihre Racemate und/oder optischen Antipoden spaltet,

und/oder eine Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in ihre physiologisch unbedenklichen Salze überführt oder durch Behandeln mit einer Base oder Säure aus ihren Salzen in Freiheit setzt.

BAD ORIGINAL

409823/1086



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**